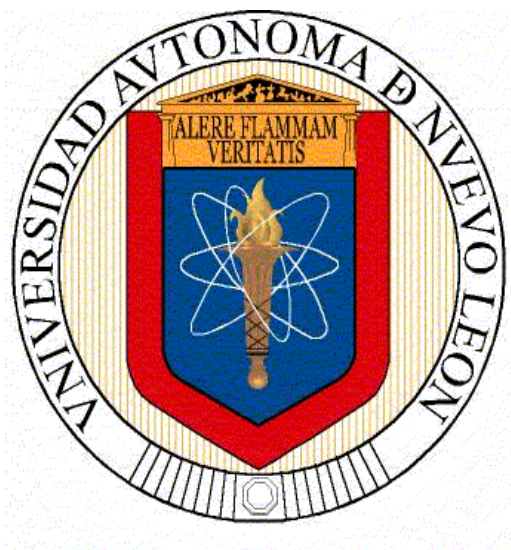


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



**ACTIVIDAD HIPOCOLESTEROLÉMICA DE PLANTAS DE LA FAMILIA
ASTERACEAE DEL NORESTE DE MÉXICO**

POR

DIANA PATRICIA MORENO PEÑA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR
EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA DE PRODUCTOS
NATURALES**

SEPTIEMBRE, 2017

ACTIVIDAD HIPOCOLESTEROLÉMICA DE PLANTAS DE LA FAMILIA
ASTERACEAE DEL NORESTE DE MÉXICO

Comité de Tesis

Presidente. Dra. Catalina Rivas Morales

Secretario Dr. Sergio Galindo Rodríguez

Vocal: Dra. Azucena Oranday Cárdenas

Vocal : Dra Catalina Leos Rivas

Vocal: Dr. José Ezequiel Viveros Valdez

ACTIVIDAD HIPOCOLESTEROLÉMICA DE PLANTAS DE LA FAMILIA
ASTERACEAE DEL NORESTE DE MÉXICO

Dirección de Tesis

Director Interno: Dra. Catalina Rivas Morales

Director Externo: Dra. Paula Cordero Pérez

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Ciencias Biológicas, Laboratorio de Química Analítica y Facultad de Medicina, Unidad de Hígado por las facilidades presadas para el desarrollo de este trabajo.

A la Universidad Autónoma Metropolitana, laboratorio de Fisiología Celular, por la colaboración en el desarrollo de este proyecto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo otorgado con la beca 305640 para el desarrollo de este trabajo.

Al Proyecto PRODEP- Fisiología de las enfermedades virales y crónico degenerativas hepáticas UANL-CA –302 Hepatología y al proyecto PAICYT- UANL SA202-15 por el apoyo parcial en el desarrollo del presente trabajo.

DEDICATORIA

A mis directoras de tesis: Dra. Catalina Rivas Morales y Dra. Paula Cordero Pérez, a mi comité de tesis: Dra. Azucena Oranday Cárdenas, Dr. Sergio Galindo Rodríguez, Dra. Catalina Leos Rivas y Dr. José Ezequiel Viveros Valdez, por brindarme la oportunidad de superación académica y personal, por sus conocimientos, paciencia y amistad brindada a lo largo de este proyecto.

A la Dra. Leticia Bucio Ortiz por la asesoría en parte de este proyecto.

A mis padres, Ramiro Moreno y Magdalena Peña, quienes han creído siempre en mí, me han brindado su apoyo incondicional y me han motivado a alcanzar todos mis anhelos.

A mi hermano Ramiro Moreno, por su comprensión y apoyo en momentos difíciles a lo largo de mi vida.

A Micaela, por acompañarme cada día y hacer mi vida más feliz.

ÍNDICE

TÍTULO	PÁGINA
1. RESUMEN	Vii
2. INTRODUCCIÓN	1
3. ANTECEDENTES	3
3.1 Colesterol	3
3.2 Lipoproteínas	4
3.2.1 Quilomicrones	4
3.2.2 Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).	5
3.2.3 Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).	5
3.2.4. Lipoproteínas de baja densidad (LDL).	5
3.2.5. Lipoproteínas de alta densidad (HDL).	6
3.3 Enfermedades asociadas al colesterol.	7
3.4 Hipercolesterolemia	9
3.5 Aterosclerosis	10
3.6 Tratamientos actuales para hipercolesterolemia	11
3.6.1 Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa	11
3.7 Fitoterapia	12
3.8 Plantas con actividad hipocolesterolémica	13
3.8.1 Plantas con actividad antioxidante y reducción en los índices de colesterol.	14
3.8.2 Plantas que actúan sobre enzimas, genes y proteínas reguladoras de la biosíntesis del colesterol	15
3.9 Plantas de estudio	16
3.9.1 <i>Brickellia eupatorioides</i>	16
3.9.2 <i>Sonchus oleraceus</i>	17
3.9.3 <i>Verbesina aramberrana</i>	19
3.9.4 <i>Bidens odorata</i>	20
4. JUSTIFICACIÓN	22
5. HIPÓTESIS	23
6. OBJETIVOS	24
6.1 Objetivo general	24
6.2 Objetivos específicos	24
7. MATERIALES Y MÉTODOS	25
7.1 Estrategia general	25
7.2 Área de trabajo	26
7.3 Colecta de Plantas	26
7.4 Obtención de los extractos de las plantas en estudio	27
7.5 Perfil fitoquímico de las plantas de estudio	28
7.6 Determinación de la capacidad antioxidante por DPPH	29
7.7 Citotoxicidad	30

7.8 Actividad hipocolesterolémica in vivo	31
7.9 Determinación de colesterol hepático	33
7.10 Análisis estadístico de los resultados	33
8. RESULTADOS	34
8.1 Identificación de Plantas	34
8. 2 Obtención de extractos	34
8.3 Perfil fitoquímico de las plantas de estudio	35
8.4 Determinación de la capacidad antioxidante por DPPH	36
8.5 Citotoxicidad de los extractos en estudio.	36
8.6 Actividad hipocolesterolémica.	37
8.6.1 Modelo animal.	37
8.6.2 Evaluación de la actividad hipocolesterolémica de los extractos	39
8.6.3 Determinación de colesterol en tejido hepático	43
9. DISCUSIÓN	44
10. CONCLUSIONES	48
11. PERSPECTIVAS	50
11. BIBLIOGRAFÍA	51
RESUMEN BIOGRÁFICO	59
ANEXOS	60

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No	TÍTULO	PÁGINA
I	Colecta de plantas de estudio	26
II	Tratamientos del modelo animal	32
III	Identificación de Plantas	34
IV	Porcentaje de rendimiento de plantas	35
V	Perfil fitoquímico	35

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA No	TÍTULO	PÁGINA
1	<i>Brickellia eupatorioides</i>	16
2	<i>Sonchus Oleraceus</i>	17
3	<i>Verbesina aramberrana</i>	18
4	<i>Bidens odorata</i>	20
5	Estrategia general	25
6	Modelo animal	33
7	Actividad antioxidante de las plantas en estudio	36
8	Citotoxicidad sobre HepG2	37
9	Curva de colesterol	38
10	Curva de triglicéridos	38
11	Lípidos séricos en grupo atorvastatina	39
12	Determinación lípidos séricos en el modelo animal	40
13	Determinación enzimas hepáticas	41
14	Colesterol extracto de <i>B. odorata</i>	42
15	Triglicéridos extracto <i>B. odorata</i>	42
16	Colesterol tejido hepático	43

ABREVIATURAS

IC₅₀	Concentración inhibitoria 50
HMG-CoA	Hidroxi metil glutaril coenzima A
ATV	Atorvastatina
SO	<i>Sonchus oleraceus</i>
BO	<i>Bidens odorata</i>
BE	<i>Brickellia eupatorioides</i>
VA	<i>Verbesina aramberrana</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
DPPH	2.2-difenil-1-picril-hidrazilo
HDL	Colesterol de alta densidad
IDL	Colesterol de densidad intermedia
LDL	Colesterol de baja densidad
VLDL	Colesterol de muy baja densidad

1. RESUMEN

La obesidad y el sobrepeso son considerados un problema de salud pública, estas condiciones están estrechamente vinculadas a los niveles elevados de colesterol en sangre, resultando en padecimientos cardiovasculares principal causa de muerte en nuestro país. A pesar de existir terapias farmacológicas para hipercolesterolemia, la problemática continúa en aumento. Diversas plantas han sido sometidas a investigación para determinar su actividad hipocolesterolémica, en particular, la familia Asteraceae ha demostrado tener actividad en la reducción de los niveles de colesterol. En el noreste de México existe gran variedad de plantas de la familia Asteraceae, una oportunidad para el desarrollo de investigaciones orientadas a ésta problemática. La presente investigación tuvo como objetivo evaluar la actividad hipocolesterolémica de los extractos de *Brickellia eupatorioides*, *Sonchus oleraceus*, *Bidens odorata* y *Verbesina aramberrana* en un modelo animal de hipercolesterolemia en ratas Wistar. Se realizaron pruebas fitoquímicas a cada uno de los extractos, resultando positivos para flavonoides, sesquiterpenlactonas y alcaloides, se determinó el potencial antioxidante de los extractos mediante la técnica de DPPH; el extracto de *V. aramberrana* presentó una mayor capacidad antioxidante (IC_{50} de 25.34 ± 3.3 $\mu\text{g/mL}$) y el extracto de *S. oleraceus* una menor capacidad (IC_{50} de $147.15 \pm 3.$). Se evaluó la citotoxicidad sobre la línea de hepatocitos humanos HepG2, el extracto que de mayor citotoxicidad fue el de *V. aramberrana* (37% viabilidad 500 $\mu\text{g/mL}$). Se determinó la actividad hipocolesterolémica de los extractos en un modelo animal de rata Wistar, el extracto de *B. odorata* presentó actividad hipocolesterolémica al reducir los lípidos séricos de manera significativa (colesterol 57.3 ± 3 mg/dL; triglicéridos 73.7 ± 1.5 mg/dL) respecto al control positivo (colesterol 372.3 ± 61.6 mg/dL; triglicéridos con 2289.0 ± 284.9 mg/ dL) y mostrando una reducción mayor que el grupo tratado con atorvastatina (colesterol 155.7 ± 20.5 ; triglicéridos 467.0 ± 102.4). Finalmente se determinó el contenido de colesterol hepático en el grupo tratado con el extracto de *B. odorata* no se encontró diferencia significativa entre este y los grupos control. Se recomienda *B. odorata* como alternativa o como coadyuvar en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

1.1 ABSTRACT

Obesity and overweight in Mexico they are considered a public health problem, these conditions are closely linked to elevated levels of blood cholesterol, which in turn are a risk factor for developing cardiovascular diseases which is the leading cause of death in the country. Various plants have been under investigation to determine their hypocholesterolemic activity, in particular the family Asteraceae has shown significant activity in reducing cholesterol levels. In the northeast of Mexico there is a great variety of plants in the family Asteraceae, an opportunity for the development of investigations oriented to this problematic. The propouse of this study was to evaluate the hypolipidemic activity of *Brickellia eupatorioides*, *Sonchus oleraceus*, *Bidens odorata* and *Verbesina aramberrana* herbs extracts in an animal model of hypercholesterolemia in Wistar rats. Phytochemicals tests were performed for each of the extracts and were positive for flavonoids, alkaloids and sesquitenperlactonas, it was determined the antioxidant potential of the extracts using the technique of DPPH; the extract of *V. aramberrana* presented greater antioxidant capacity (IC₅₀ de 25.34±3.3 µg/mL) and the extract of *S. oleraceus* a lower capacity (IC₅₀ de 147.15±3.). We evaluated the cytotoxicity on human line hepatocytes HepG2, the extract of greater cytotoxicity was *V. aramberrana* (37% viability 500 µg/mL). Hypocholesterolemyc activity was determinated in an animal model of Wistar rats, *B. odorata* extract reduced cholesterol (57.7±3.0 mg/dL) and triglycerides (73.7±1.5 mg/dL) compared to the positive control group, (cholesterol 372.3 ± 61.6mg/ dL and triglycerides 2289.0±284.9mg/dL); the extract reduced the levels of lipids at lower levels than the group treated with the statin (cholesterol 155.7 ±20.5; triglycerides 467.0 ±102.4). Finally it was determined the content of liver cholesterol in the group treated with the extract of *B. odorata*, no significant difference was found between this and the control groups. It is recommended that *B. odorata* as an alternative in the treatment of hypercholesterolemia.

2. INTRODUCCIÓN

El uso de productos naturales con propiedades terapéuticas es una práctica que ha prevalecido a lo largo de los años, por lo que no es de extrañar que durante mucho tiempo los productos vegetales hayan sido uno de los principales recursos para la obtención de fármacos.

La fitoterapia se define como el uso de plantas medicinales con fines terapéuticos, ésta utiliza matrices vegetales complejas provenientes de la planta completa, o de alguna parte de ellas, y también productos de éstas que son obtenidos después de ser tratadas con disolventes, o algún medio que extraiga los compuestos presentes, es decir, los extractos (Avello y Cisternas, 2010).

Gran parte de la población de los países en desarrollo siguen dependiendo de los medicamentos a base de plantas para su atención primaria, sin embargo, el uso de la medicina tradicional no se limita a los países en desarrollo, ya que durante las últimas dos décadas el interés público en las terapias naturales ha aumentado considerablemente en los países industrializados (Benzil y Watchel 2011).

En México se cuenta con una gran tradición del consumo de plantas medicinales, teniendo en su historia valiosos aportes a la industria farmacéutica internacional, sin embargo, solo un pequeño porcentaje ha sido evaluado científicamente.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en México. (INEGI 2015). Uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de estas enfermedades son los niveles elevados de colesterol.

En la actualidad existen diversas terapias farmacológicas y nutricionales para el tratamiento de estas enfermedades, sin embargo, la búsqueda de terapias alternativas o de coadyuvantes en el tratamiento de estos padecimientos continúa.

3. ANTECEDENTES

3.1 Colesterol

El colesterol es un lípido que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Este esteroide es constituyente vital de las membranas celulares y precursor de hormonas y de ácidos biliares. Su biosíntesis involucra una serie de reacciones complejas. Los primeros pasos de la síntesis de colesterol, tienen lugar en el citosol, la conversión de 3-hidroximetil-glutaril-Coenzima-A (HMG CoA) a mevalonato es el paso limitante en la síntesis de colesterol, esta reacción limitante es catalizada por la 3-hidroximetil-glutaril-Coenzima-A reductasa (HMG CoA reductasa) (Lodish et al. 2005).

Los 27 átomos de carbono del colesterol proceden de la acetil- CoA mediante un proceso de síntesis en tres etapas que son:

- 1) La síntesis de isopentilpirofosfato, una unidad de isopreno activada que es el precursor clave en la síntesis del colesterol.
- 2) La condensación de seis moléculas de isopentilpirofosfato para originar el escualeno.
- 3) El escualeno se cicla y posteriormente el producto tetracíclico se convierte en colesterol.

El primer reporte sobre la existencia del colesterol se le atribuye al fisiólogo y anatomista francés Poulletier de la Salle, quien en el año de 1769 aisló una sustancia aceitosa de la vesícula biliar de cadáveres. Años después quien continuó con el

estudio del colesterol fue el químico francés Michel-Eugène Chevreul (1786-1889) a quien se le atribuye el conocimiento que actualmente tenemos sobre los lípidos en general y sobre las grasas y aceites en particular. Chevreul, en 1824, aisló de la bilis humana una sustancia grasosa a la cual nombro colessterina e identificó que esta sustancia era el principal componente de los cálculos biliares, lo que dio el inicio de la asociación del colesterol con la aterogénesis y las enfermedades cardiovasculares (Valenzuela y Morgado 2006).

3.2 Lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas específicas, denominadas apolipoproteínas, que tienen como función el transporte de lípidos en un medio acuoso como es la sangre y se clasifican en función de su densidad, de menor a mayor son: Quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las lipoproteínas menos densas son las más grandes y con mayor contenido en lípidos. Conviene, sin embargo, tener presente que se han definido diferentes tamaños y densidades de diferentes subtipos de VLDL, LDL y HDL, por lo tanto, cada clase de lipoproteínas está constituida a su vez por diferentes sub poblaciones de partículas (Errico et al. 2013).

3.2.1 Quilomicrones

Son las partículas lipoprotéicas de mayor tamaño y de menor densidad, están constituidas por una pequeña proporción de proteínas y una gran cantidad de triglicéridos. Constituyen las partículas lipoproteicas más grandes y menos densas

con menos proporción proteica y gran cantidad de triglicéridos. Transportan triglicéridos y colesterol exógeno aportado de forma externa, es decir de la dieta desde los intestinos hasta los tejidos (Chapman et al. 2011).

3.2.2 Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Las VLDL, son también partículas grandes, poco densas y muy ricas en triglicéridos. También tienen una composición apolipoproteica, la principal función de las VLDL es, de forma análoga a la de los quilomicrones, el transporte de triglicéridos y su suministro (en forma de ácidos grasos) a los tejidos muscular y adiposo (Chapman et al. 2011).

3.2.3 Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Las IDL son un grupo minoritario de lipoproteínas que, como se ha mencionado, tienen una composición apolipoproteica similar a las de VLDL. Estas lipoproteínas son, sin embargo, más pequeñas y densas que aquellas, presentando una menor proporción relativa de triglicéridos respecto al colesterol, como corresponde a su origen mayoritario como producto del lipólisis de las VLDL (Errico et al. 2013).

3.2.4 Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Las LDL se caracterizan por su contenido en apo B-100 y tienen como componente lipídico mayoritario a los ésteres de colesterol. La función de las LDL es el transporte y entrega de colesterol a las células, incluyendo tejidos periféricos y el hígado. Las LDL son reconocidas por los receptores de LDL situados en la membrana plasmática. El receptor de LDL es sintetizado por múltiples estirpes celulares y viaja hacia la

membrana plasmática quedando fijado por una proteína, denominada clatrina, en unas zonas específicas que se denominan hoyos revestidos. Aproximadamente cada 5 min, hayan unido o no LDL, estos hoyos revestidos experimentan endocitosis y son transportados hacia el citoplasma en forma de endosomas. En el caso de que contengan LDL unidas al receptor, el contenido proteico y lipídico de las mismas es hidrolizado hasta formar aminoácidos y colesterol no esterificado. El colesterol no esterificado es tóxico para las células por encima de una cierta concentración y por tanto, debe ser utilizado (para síntesis de membranas o de hormonas esteroideas), o bien convertido en ésteres de colesterol, forma en que pueden ser guardados como reservorio celular de colesterol (Lusis 2000).

Cuando los niveles de LDL se encuentran aumentados, es decir, cuando hay un exceso de colesterol, estas moléculas se depositan en la capa íntima arterial en donde son retenidas, en especial en ciertos sitios de turbulencia hemodinámica (como las bifurcaciones de las arterias). Allí, las moléculas que han sido retenidas, se oxidan. Las LDL oxidadas son moléculas que favorecen los procesos inflamatorios y atraen a los macrófagos que captan las LDL oxidadas y se transforman en células espumosas, esto constituye la base de la placa aterosclerótica (Voet y Voet 2006).

3.2.5 Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las HDL son las lipoproteínas de menor tamaño y con mayor densidad, están compuestas por una gran proporción de apolipoproteínas. Tienen como componente principal los ésteres de colesterol y su síntesis depende, en gran parte, del catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL).

El hígado sintetiza estas lipoproteínas como esferas vacías y tras recoger el colesterol incrementan su tamaño al circular a través del torrente sanguíneo.

La más conocida de las funciones de las HDL es el transporte reverso de colesterol, aunque otras, como la inhibición de la modificación oxidativa de las LDL o su capacidad antiinflamatoria y antitrombótica, parecen ser también altamente relevantes. Debido a que las HDL pueden retirar el colesterol de las arterias y transportarlo de vuelta al hígado para su excreción, se le conoce como "colesterol bueno"(Rosenson et al. 2012).

3.3 Enfermedades asociadas al colesterol

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como un problema de salud pública a escala mundial, esta se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud; numerosos estudios han relacionado la obesidad con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, las cuales representan el quinto factor principal de riesgo de defunción en el mundo, como consecuencia, cada año fallecen por lo menos 2,8 millones de personas adultas. Además, el 44% de diabetes, el 23% de cardiopatías isquémicas y entre el 7% y el 41% de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad. Desde 1980, la obesidad se ha duplicado en todo el mundo, en el 2008, 1400 millones de adultos de 20 años o mayores tenían sobrepeso y dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. Además, se ha descrito que el 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal. En 2010, alrededor de 40

millones de niños menores de cinco años de edad tenían sobrepeso. Si bien el sobrepeso y la obesidad anteriormente eran considerados un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos están aumentando en los países de ingresos bajos y medios, en particular en los entornos urbanos. En los países en desarrollo están viviendo cerca de 35 millones de niños con sobrepeso, mientras que en los países desarrollados esa cifra es de 8 millones (OMS 2012).

Estudios de cohorte han reportado una fuerte asociación entre el peso relativo y la incidencia de enfermedades crónicas y complicaciones a largo plazo. Se ha reportado la asociación de obesidad con la incidencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, entre otras; asimismo la asociación con mortalidad por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y cáncer colorrectal (Garfinkel L. 1985; Must et al. 1999).

En México la obesidad y el sobrepeso son considerados un problema de salud nacional, de acuerdo con la encuesta nacional de salud 7 de cada 10 mexicanos presentan obesidad (ENSANUT 2012). En las últimas tres décadas estos padecimientos han tenido un aumento inusitado y su velocidad de incremento ha sido una de las más altas a nivel mundial, los costos atribuibles a esta enfermedad fueron el equivalente a 13% del gasto total en salud (0.3% del Producto Interno Bruto); se estima que en caso de no aplicar medidas preventivas o de control sobre la obesidad y sus comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama y cáncer colorrectal) los costos directos podrían ascender para 2017 a 101 000 millones de pesos, 101% más respecto al costo

estimado en 2008 y los costos indirectos se incrementarían hasta un 292% entre 2008 y 2017 de 25 000 a 73 000 millones (Hernández 2012).

3.4 Hipercolesterolemia

El colesterol es esencial para la vida, sin embargo, en altas concentraciones puede tener efectos perjudiciales en la salud. La hipercolesterolemia es el aumento de los niveles del colesterol total en sangre por encima de los valores estimados como deseables para la población en general.

Se llevó a cabo un estudio en ocho países de ingresos considerados como medios y altos para determinar la proporción de individuos diagnosticados con una concentración sérica elevada de colesterol total y que hayan recibido un tratamiento eficaz. Utilizando los datos de las encuestas de vigilancia sanitaria representativas a nivel nacional (1998 y 2007), se estudió una muestra basada en la probabilidad de 79,039 adultos con edades comprendidas entre 40 - 79 años en Alemania, Escocia, Estados Unidos de América, Inglaterra, Japón, Jordania, México y Tailandia. Se calculó la prevalencia de la hipercolesterolemia y el nivel medio de colesterol sérico total para cada país. También se determinaron las fracciones de individuos que fueron diagnosticados y tratados con hipocolesterolemiantes y controlados eficazmente. La proporción de individuos sin diagnosticar fue mayor en Tailandia (78%) y menor en los Estados Unidos de América (16%). La fracción de personas diagnosticadas que no recibieron tratamiento varió entre el 9% en Tailandia y el 53% en Japón. La proporción de pacientes en tratamiento, con resultados que evidenciaban haber conseguido controlar la enfermedad, osciló entre el 4% en Alemania y el 58% en

México. Estos resultados indican que la mayoría de las personas que padecen hipercolesterolemia a nivel mundial no están recibiendo el tratamiento que necesitan para reducir los índices de colesterol (OMS 2011).

3.5 Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad crónica, generalizada y progresiva que afecta sobre todo a las arterias de mediano tamaño. Clínicamente se manifiesta como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica (EAP). A pesar de la tendencia a la disminución de la tasa ajustada por edad de la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares, el impacto sanitario de éstas se espera que vaya en aumento (Herrington 2016).

Las etapas tempranas comienzan con una activación endotelial seguido de la retención de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los proteoglicanos (PG) y su oxidación por parte de las especies reactivas del oxígeno (ERO). Esto provoca reclutamiento leucocitario y la formación de células espumosas, lo cual da origen a la formación de las estrías grasas. En las etapas avanzadas continúa la acumulación de células espumosas y tiene lugar la formación de un núcleo lipídico bien definido (Bourlon y López 2010).

En la aterosclerosis puede existir una regresión espontánea de las lesiones en las etapas tempranas, o bien la placa puede permanecer estable y cursar asintomática; sin embargo, una vez que se alcanzan etapas intermedias y avanzadas la progresión suele ser continua.

Aunque las lesiones avanzadas pueden ser lo suficientemente grandes como para bloquear el flujo de sangre, la complicación clínica más importante es una oclusión aguda debido a la formación de un trombo o coágulo de sangre, lo que resulta en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Por lo general, la trombosis está asociada con la ruptura o la erosión de la lesión (Lusis 2000).

3.6 Tratamientos actuales para hipercolesterolemia

El tratamiento de hipercolesterolemia es abordado desde dos direcciones, por una parte tomando medidas higiénico dietéticas y otra por terapia farmacológica, estas no deben de ser excluyentes una de otra, si no que se deben complementar para llevar los niveles de colesterol a valores deseables. Una vez que se ha determinado que el hipercolesterolemia se debe a incrementos de lipoproteínas de baja densidad-colesterol, se intenta disminuir los niveles de éstas últimas mediante la modificación del régimen nutricional con dieta baja en grasas y ácidos grasos saturados y rica en fibra (Saravanan et al. 2007).

En la actualidad, se dispone de varias opciones para tratar el hipercolesterolemia. Los fármacos que suelen usarse con objeto de disminuir las cifras de lipoproteínas de baja densidad comprenden secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico (niacina), fibratos e inhibidores de la HMG CoA reductasa, estos últimos inhibidores se han denominado estatinas o vastatinas y son los fármacos disponibles más eficaces (Liu et al. 2002).

3.6.1 Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa

Las estatinas son una clase de fármacos que se han convertido en uno de los medicamentos más importantes para reducir los lípidos en sangre con eficacia probada en el tratamiento de la hiperlipidemia. La Lovastatina fue la primera estatina introducida en la práctica clínica en 1987. Ahora existen siete estatinas diferentes disponibles para el uso clínico (Bonso et al. 2013).

Las estatinas poseen una estructura química parecida a la HMG CoA e inhiben en forma competitiva y reversible la HMG-CoA reductasa uniéndose al sitio activo de ésta. (Acevedo and Aguillón 2004). La HMG-CoA reductasa cataliza la etapa limitante en la síntesis del colesterol, una deacilación de la HMG-CoA a CoA y mevalonato. (Beltowski 2005).

El tratamiento con estatinas es considerado seguro, sin embargo, recientes estudios han mostrado que se pueden presentar efectos adversos asociados a su uso, los más frecuentes son daño hepático, problemas musculares y miopatías (Bhardwaj et al. 2013; Keating et al. 2013), además una proporción significativa de los pacientes en tratamiento con estatinas muestran algún grado de intolerancia a estos fármacos, lo cual produce un inadecuado apego a la terapia farmacológica (Olson et al. 2013)

3.7 Fitoterapia

El uso de productos naturales con propiedades terapéuticas es una práctica que ha prevalecido a lo largo de los años, por lo que no es de extrañar que durante mucho tiempo los productos vegetales hayan sido uno de los principales recursos para la obtención de fármacos.

México cuenta con una gran tradición del consumo de plantas medicinales, teniendo en su historia valiosos aportes a la industria farmacéutica internacional, sin embargo, solo a un pequeño porcentaje de estas plantas se ha evaluado científicamente.

La fitoterapia se define como el uso de plantas medicinales con fines terapéuticos, a diferencia de la medicina convencional, la fitoterapia utiliza matrices vegetales complejas. Estas matrices pueden estar constituidas por la planta completa o parte de ella y también por productos de obtención directa con algún disolvente o medio que concentre los compuestos presentes y facilite su administración, es decir, sus extractos (Avello y Cisternas 2010).

Gran parte de la población de los países en desarrollo siguen dependiendo de los médicos tradicionales y los medicamentos a base de hierbas para su atención primaria, sin embargo, el uso de la medicina tradicional no se limita a los países en desarrollo, ya que durante las últimas dos décadas el interés público en las terapias naturales ha aumentado considerablemente en los países industrializados (Benzie and Watchel 2011).

3.8 Plantas con actividad hipocolesterolémica

En la búsqueda de un apoyo terapéutico diversas plantas han sido sometidas a investigación para determinar su actividad hipocolesterolémica. En particular algunas plantas de la familia Asteraceae han demostrado poseer efectos hipocolesterolémicos. Un estudio clínico demostró que *Cynara cardunculus L* redujo el colesterol total en sangre de manera significativa respecto al grupo placebo (Pittler et al. 2002). *Urtica dioica*, una planta perenne de Irán demostró reducir los niveles de colesterol total y

colesterol LDL en ratas hipercolesterolémicas incluso de manera similar a la administración de Lovastatina. (Nassiri-ASL et al. 2009). Recientemente la flor de *Inula britannica*, logró reducir los niveles de glucosa, y colesterol total en sangre mostrando un efectodosis - dependiente en ratones diabéticos. (Hong T et al. 2012).

3.8.1 Plantas con actividad antioxidante y reducción en los índices de colesterol

Existen investigaciones que indican los efectos beneficiosos de la suplementación con antioxidantes en la prevención de la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular. (Minhajuddin et al. 2005; Gorinstein et al. 2006). Estudios han demostrado que los antioxidantes naturales son beneficiosos en el retraso de la aparición de la lesión aterosclerótica, ya que neutralizan las especies reactivas de oxígeno retardando así la formación de la placa. Se ha analizado el efecto antioxidante e hipolipemiante de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) en ratas alimentadas con una dieta hipercolesterolémica (Bravo et al. 2013). Asimismo los compuestos presentes en el extracto alcohólico del ginseng blanco (*Panax ginseng*) tuvieron un efecto antioxidante e hipocolesterolémico en conejos alimentados con una dieta alta en grasa. (Lan-Sook, L. et al. 2013). En la familia Asteraceae se ha reportado una marcada actividad antioxidante. (Koleckar et al. 2008; Lee et al. 2014), la cual ha sido asociada a una disminución de los índices de colesterol como lo indican los estudios en las plantas *Xanthium strumarium* L. (Sridharamurthy et al. 2010), *Cynara Scolymus* L, (Ammar and Saad 2012) y *Artemisia herba-alba* Asso (Ben Abid et al. 2014) entre muchas otras.

3.8.2 Plantas que actúan sobre enzimas, genes y proteínas reguladoras de la biosíntesis del colesterol

Diversas plantas que han logrado reducir los niveles de lípidos en modelos animales han mostrado actividad sobre distintas enzimas que actúan en la biosíntesis del colesterol. Muchas de ellas actúan sobre la HMG-CoA reductasa en el paso limitante de la síntesis del colesterol de manera similar a las estatinas, sin embargo, hay muchos otros mecanismos por los cuales pueden actuar para reducir los niveles lipídicos.

Pinus eldarica redujo los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol y mostró una reducción en la expresión de SREBP-2 y LOX-1 mostrando un efecto protector contra la aterosclerosis (Jang y Jung 2015). *Euterpe oleracea* redujo los niveles de colesterol y triglicéridos, y aumentó los niveles de HDL-colesterol en un modelo animal de ratones; teniendo un efecto en diversos genes y proteínas reguladoras del colesterol como LDL-R ABCG 5 y ABCG8 (Souza et al. 2012). El efecto hipolipidémico de *Haematococcus pluvialis* se le atribuye a que actúa sobre diversas enzimas y proteínas reguladoras del colesterol incrementando LDL-R, SREBP-2, Acetil CoA carboxilasa y la Acil CoA oxidasa (Yang et al. 2011)

Otras plantas actúan sobre la HMG CoA reductasa tales como *Anana comosus* (Wiedong et al. 2007), *Curcuma zedoaria* y *Poncirus trifoliata* (Liu et al. 2002), *Pueraria thunbergiana* (Sung-Won et al. 2007) y *Cinodocolus chayamansa* (Miranda et al. 2010), entre otras.

3.9 Plantas de estudio

En el noreste de México existe una gran variedad de plantas de la familia Asteraceae: *Brickellia eupatorioides*, *Sonchus oleraceus*, *Bidens odorata* y *Verbesina aramberrana*, dichas plantas se estudiarán en este trabajo, y han sido empleadas por la cultura popular para tratar diversos padecimientos, además, algunas de ellas han demostrado tener alguna actividad biológica, cabe señalar que en ninguna de las plantas estudiadas ha sido evaluada, su capacidad hipocolesterolémica.

3.9.1 *Brickellia eupatorioides*

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Asterales

Familia: Asteraceae

Subfamilia: Asteroideae

Tribu: Eupatorieae

Subtribu: Alomiinae

Género: *Brickellia*

Especie: *B. eupatorioides*

Nombres comunes: Falso eupatorio

Es una planta que se encuentra ampliamente extendida en México, desde la región norte que va desde Chihuahua hasta regiones como Oaxaca, de igual manera en los Estados Unidos, se puede encontrar en la mayoría de las regiones a excepción de Nueva Inglaterra y la costa oeste (Conabio 2009). Es una planta perenne que alcanza un tamaño de hasta 200 cm de altura, creciendo desde una base leñosa. Produce



Figura 1. *B. eupatorioides*

muchas pequeñas cabezas de flores de color amarillo, lavanda o marrón los floretes del disco, pero no tiene flores liguladas (Flora of North America 2006)

No existen reportes previos en cuanto a actividad biológica, sin embargo en otras especies de su mismo género se han evaluado diferentes actividades; *B. cavanillesii* redujo la actividad de la enzima α -glucosidasa en un modelo murino (Escandón 2012), mientras que *B. veronicifolia* redujo niveles de glucosa en ratas inducidas por alloxan (Pérez 1998) de ésta última se logró aislar una flavona responsable de la actividad (Pérez 2000).

3.9.2 *Sonchus oleraceus*

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Asterales

Familia: Asteraceae

Subfamilia: Cichorioideae

Tribu: Cichorieae

Subtribu: Hyoseridinae

Género: *Sonchus*

Especie: *S. oleraceus*



Figura 2. *S. oleraceus*

Nombres comunes: lechuguilla común, cerraja, envidia, falso diente de león y verdolaga de puerco.

Es una planta con flor herbácea y el tallo presenta espinas. Es de hábito anual o bienal, alcanza 30-80 cm de altura. En la planta completa se han identificado los flavonoides apigenína, cynarosida, hiperosido y camferol, los sesquiterpenos crepedraside A, macrocliniside A, picriscides B y C, sonchusides A, B, C y D, y glucozuluzanín C y el triterpeno taraxasterol. Las hojas y tallos contienen los flavonoides chrisantemin, cosmosin, el glucósido y el glucorónido de luteolína. En las flores se han detectado también los flavonoides cynarosida, su derivado isoluteolina y su glucorónido, quercetina y quercimeritina. Se ha utilizado en el tratamiento de la ascitis, sus hojas se usan como estimulante del apetito y se dice que es útil para el tratamiento de la inflamación del hígado. En algunos estados del norte y centro de México es común el empleo de la lechuguilla para atender afecciones de los riñones. También se usa en padecimientos de tipo gastrointestinal. La cocción de las hojas es la parte de la planta más empleada, usándose además en, manchas y enfermedades de la piel así como en anemia y golpes (Biblioteca Nacional de la Medicina Tradicional Mexicana). Además *S. oleraceus* ha demostrado poseer una gran capacidad antioxidante y actividad hipoglucemiante (Yin et al. 2007; Ahmed et al. 2011).

3.9.3 *Verbesina aramberrana*

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Asterales

Familia: Asteraceae

Subfamilia: Asteroideae

Tribu: Heliantheae

Subtribu: Verbesininae

Género: *Verbesina*

Especie: *aramberrana*

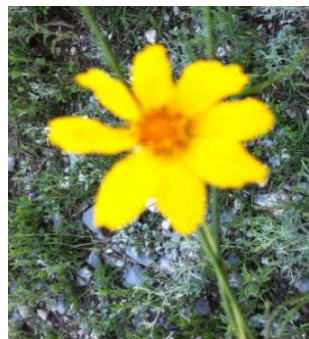


Figura 3. *V. aramberrana*

Planta herbácea perenne o subarborescente hasta de 45 cm de alto, a partir de base rizomatosa algo engrosada, de la cual parten numerosas raíces fibrosas de 1 a 2 mm de diámetro. Posee un tallo estrigoso con pelos ascendentes, pubescencia del haz de las hojas esparcidamente estrigoso con pelos de 0.5 a 1 mm de largo concentrados hacia los márgenes. Cabezuelas por lo general agrupadas en cimas y en ocasiones solitarias. Receptáculo convexo, páleas mayormente obtusas en el ápice (Carrillo *et al.* 2010).

Verbesina encelioides otra planta de este mismo género ha mostrado tener efecto sobre los índices del colesterol, el extracto de las raíces redujo significativamente los niveles de colesterol y triglicéridos en ratas hipercolesterolémicas (Rakesh *et al.* 2011). Además, se han realizado investigaciones donde esta misma planta ha mostrado tener un efecto hipoglucémico (Toribio y Skliar 2002).

3.9.4 *Bidens odorata*

Reino: Plantae

División: Eudicots

Clase: Asterids

Orden: Asterales

Familia: Asteraceae

Sub familia: Asteroideae

Tribu: Corepsidae

Género: *Bidens*

Especie: *odorata*

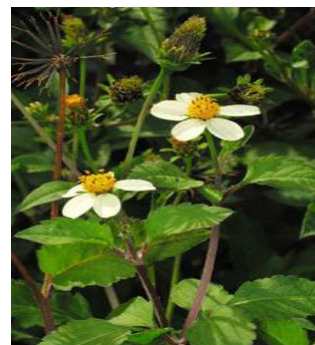


Figura 4. *B. odorata*

Nombres comunes: Aceitilla, acahual, mozoquelite, rosetilla

Se registra en prácticamente todo el país, excepto en la península de Yucatán: Aguascalientes, Baja California Sur, Chiapas, Chihuahua, Coahuila, Colima, Distrito Federal, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, San Luís Potosí, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Zacatecas (Villaseñor y Espinosa 1998). *B. odorata* es la especie diploide de un complejo de especies cercanamente emparentadas. Incluye *Bidens alba* que es tetraploide; en México principalmente en la vertiente del Atlántico; al parecer también en Florida y en Oceanía y *Bidens pilosa*, hexaploide; maleza pantropical de origen mexicano (Ballard 1986; Vibrans 1995). En regiones con suelos calcáreos existe una forma con flores más pequeñas y un hábito más delicado, que fue nombrado *Bidens odorata* var. (Ballard 1975).

En la medicina tradicional se ha empleado para tratar problemas digestivos y renales. Se ha reportado su efecto diurético sobre modelo un animal en ratas (Camargo 2004), y también su actividad antidiarréica (Astudillo et al. 2008). De otra especie de su mismo género, *B. pilosa*, se han reportado diversas actividades, como antioxidante, antifúngica (Deba et al. 2008), y recientemente se reportó su actividad anti adipogenética de su fracción butanólica (Liang et al. 2016).

4. JUSTIFICACIÓN

Uno de los principales factores de riesgo para desarrollar hipercolesterolemia es la obesidad, esta ha sufrido un incremento inusitado en las últimas décadas en México. Actualmente 7 de cada 10 adultos de entre 30 y 60 años presentan sobrepeso u obesidad. La incidencia de hipercolesterolemia en México ha ido en aumento en los últimos años, según cifras publicadas por la encuesta nacional de salud un 24.7% de los adultos entre 60 y 69 años presentaron niveles elevados de colesterol (ENSANUT 2012).

La Hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables, las enfermedades cardiovasculares son consideradas la principal causa de muerte en México y en el mundo. Estudios epidemiológicos han demostrado una relación continua y gradual entre colesterolemia y mortalidad por enfermedad coronaria, asimismo se ha demostrado que la reducción de la colesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general.

Debido a la problemática antes mencionada, aunado a los efectos secundarios de los medicamentos hasta ahora usados, al estadio de la enfermedad, a los costos del tratamiento y a otros factores, es necesario la búsqueda de nuevos agentes hipocolesterolémicos para lograr terapias alternativas y efectivas. Por tal motivo la presente investigación tiene como objetivo evaluar la actividad hipocolesterolémica de distintas plantas presentes en el Noreste de México para así coadyuvar en el tratamiento de dicha enfermedad.

5. HIPÓTESIS

Los extractos de las plantas *Brickellia eupatorioides*, *Sonchus oleraceus*, *Bidens odorata*, y *Verbesina aramberrana* presentan actividad hipocolesterolémica.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar la actividad hipocolesterolémica de los extractos de *Brickellia eupatorioides*, *Sonchus oleraceus*, *Bidens odorata* y *Verbesina aramberrana* en un modelo animal de hipercolesterolemia en rata Wistar.

6.2 Objetivos específicos

- Obtener los extractos por método de soxhlet de las 4 plantas de estudio.
- Realizar el perfil fitoquímico de los extractos de las plantas en estudio.
- Determinar el potencial antioxidante de los extractos de las plantas en estudio por la técnica 2.2-difenil-1-picril-hidrazilo (DPPH).
- Evaluar la citotoxicidad de los extractos de las plantas de estudio en la línea celular HepG2.
- Determinar la actividad hipocolesterolémica de los extractos de estudio en el modelo de hipercolesterolemia en ratas Wistar.
- Evaluar el efecto del extracto con mayor actividad en el contenido de colesterol hepático en el modelo animal de hipercolesterolemia en ratas Wistar.

7. MATERIALY MÉTODOS

7.1 Estrategia general

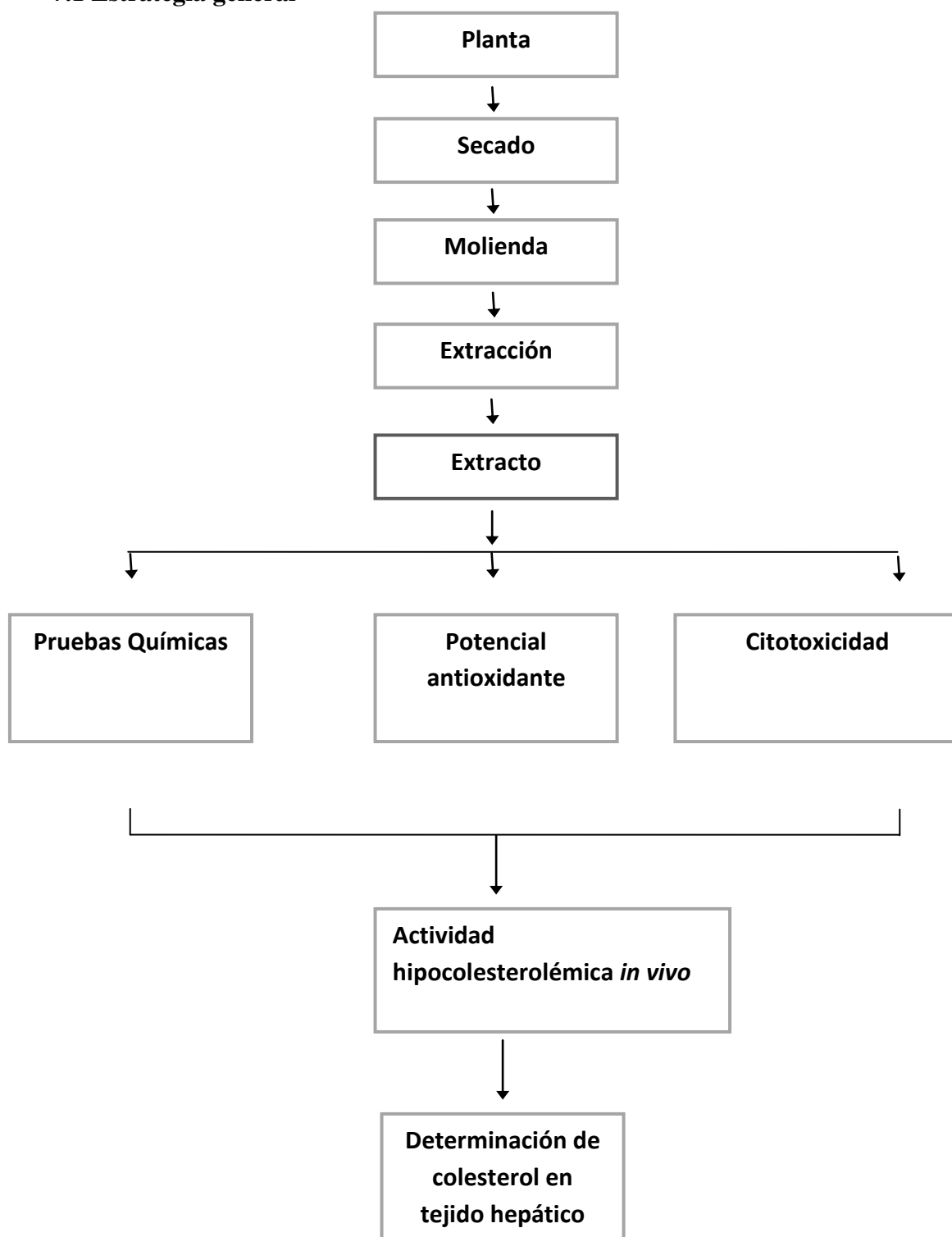


Figura 5. Estrategia general

7.2 Área de trabajo

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Analítica de la Facultad de Ciencias Biológicas y en la Unidad de Hígado de la Facultad de Medicina ambos pertenecientes a la Universidad Autónoma de Nuevo León.

7.3 Colecta de Plantas

La colecta de plantas se realizó con el apoyo del Departamento de Botánica de la Facultad de Ciencias Biológicas de esta Universidad, el cual designó a un Biólogo responsable de la búsqueda del área de colecta, así como la identificación de las plantas en estudio. De cada especie colectada se proporcionó un ejemplar para su identificación, así como la asignación de un número de registro. La colecta se realizó en los meses y regiones que se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Colecta de las plantas de estudio

Planta	Lugar de colecta	Fecha de colecta
<i>Sonchus oleraceus</i>	García NL	Junio 2014
<i>Brickellia eupatorioides</i>	Galeana NL	Agosto 2014
<i>Verbesina aramberrana</i>	Galeana NL	Agosto 2014
<i>Bidens odorata</i>	Saltillo Coah.	Octubre 2014

7.4 Obtención de los extractos de las plantas en estudio

Las plantas se secaron a temperatura ambiente en la sombra por un tiempo promedio de 2 semanas y se trituraron en un molino manual. La planta seca y triturada se etiquetó y almacenó en bolsas herméticas protegida de la luz.

La extracción se realizó utilizando el método de soxhlet utilizando como solvente etanol; se evaporó el solvente con un rotavapor tipo Büchi a una temperatura menor a 60° C, se llevó a sequedad total a temperatura ambiente y se almacenó en viales color ámbar a 4°C, hasta su uso. Y se determinó el rendimiento del extracto de la siguiente fórmula:

$$(\%) \text{ Rendimiento} = \frac{\text{peso obtenido}}{\text{peso inicial}} \times 100$$

Dónde:

Peso obtenido = peso obtenido del material vegetal después la extracción

Peso inicial = peso del material vegetal antes de la extracción.

7.5 Perfil fitoquímico de las plantas de estudio

Prueba del FeCl_3 (oxhidrilos fenólicos).

Se disolvieron 1-2 mg aproximadamente de la muestra (extracto de las plantas en estudio) en 1 mL de etanol, se le añadieron 5 gotas de cloruro férrico al 12.5 % en agua; la producción de un precipitado rojo, azul violeta o verde se consideró positivo.

Prueba de Shinoda (flavonoides).

La muestra disuelta en etanol (extracto de las plantas en estudio), se trató con limaduras de magnesio se aplicó calor (60 °C) y después unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, la prueba se consideró positiva si se presentaron colores naranja, rojo, rosa-azul y violeta.

Prueba del KMnO_4 (insaturaciones).

Se disolvieron 1-2 mg (extracto de las plantas en estudio) en etanol; posteriormente se añadió gota a gota una solución de KMnO_4 al 2 % en agua; la prueba fue positiva si se observó formación de un precipitado café, resultado de la formación de bióxido de manganeso.

Prueba de Liebermann-Burchard (esteroles y triterpenos).

Se disolvió la muestra (extracto de las plantas en estudio) en etanol, se le añadió el reactivo que se preparó agregando una gota de ácido sulfúrico en una mezcla de anhídrido acético con 1 mL de cloroformo; la producción de cualquier color en el lapso de 1 hora determinó que la prueba fue positiva.

Prueba para determinación de cumarinas.

Se disolvieron 1-2 mg de la muestra (extracto de las plantas en estudio) en etanol, se le añadió una solución de NaOH al 10 %; si produce una coloración amarilla que se elimina al acidificar, la prueba fue positiva.

Prueba de Dragendorff (alcaloides).

El reactivo utilizado consta de dos soluciones: Solución A: 5 mL de subnitrito de bismuto al 1.6 % en ácido acético al 20 %. Solución B: 5 mL de yoduro de potasio al

40 % y 20 mL de ácido acético aforando a 100 mL con agua destilada. Se disolvieron 1-2 mg de la muestra (extracto de las plantas en estudio) en etanol y se colocaron unas gotas en una placa de porcelana, luego se le añadió unas gotas del reactivo de Dragendorff; la prueba se consideró positiva si se produjo un precipitado naranja marrón.

7.6 Determinación de la capacidad antioxidante por 2,2-difenil-1-picril-hidrazilo (DPPH).

Se preparó el DPPH (Sigma) a una concentración de 125 μ M, el mismo día en el que se utilizó y se conservó protegido de la luz.

Se prepararon soluciones del extracto a una concentración de 1 mg/mL en etanol. De esta solución del extracto se tomaron 0.5 mL y se adicionaron 0.5 mL EtOH para realizar una serie de diluciones factor 1:2.

A cada uno de los tubos con diferentes diluciones se les agregó 0.5 mL de DPPH 125 μ M y se dejaron reposar por 30 min protegidos de la luz.

A cada una de las soluciones se les midió su absorbancia a 517 nm en un espectofotómetro.

Como control positivo se utilizó una solución de quercetina 1 mg/mL (SIGMA) y como control negativo EtOH.

Con los datos obtenidos se calculó el porcentaje de reducción para cada una de las diferentes diluciones utilizando la siguiente ecuación

$$\% \text{ Reducción} = \frac{(\text{Absorbancia Control negativo} - (\text{Absorbancia muestra}))}{\text{Absorbancia Control negativo}} \times 100$$

Después de obtener los porcentajes de reducción, se graficaron versus la concentración de la dilución correspondiente.

Del gráfico obtenido se calculó la ecuación de la recta y se obtuvo la concentración necesaria para obtener un 50% de reducción (CE₅₀).

7.7 Citotoxicidad

Para realizar los ensayos de citotoxicidad se empleó la línea celular HepG2, la cual es una línea celular de hepatocitos humanos altamente diferenciada, esta línea ha sido utilizada en modelos de metabolismo hepático y en modelos de toxicidad de fármacos y xenobióticos.

La línea celular HepG2 fue cultivada en Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM; SIGMA), suplementado con 10% (v/v) de suero fetal bovino (SFB), 2 mM de L-glutamina, 100 U de penicilina e incubada a una temperatura de 37°C con atmósfera controlada de 5% CO₂. Las células se cultivaron de forma rutinaria en botellas de 75 cm² (Techno Plastic Products).

Para llevar a cabo el pase celular, se realizaron dos lavados con 10 mL de tampón fosfato salino 1X (PBS; Sigma). Posteriormente, se realizó el desprendimiento celular utilizando 2 mL de tripsina-EDTA, (Sigma) e incubando a 37°C durante 5 min. Tras la incubación se neutralizó la reacción con 8 mL de medio de cultivo completo, el recuento celular se llevó a cabo en un hemocitómetro o cámara de Neubauer.

Las células fueron cultivadas en botella por 24 h después de realizar el pasaje celular, después de este tiempo, las células fueron desprendidas y contadas como ya se ha descrito y se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 3×10^5 células por pocillo para realizar los diferentes ensayos.

Los extractos fueron preparados a una concentración de 1000 $\mu\text{g/mL}$ y se realizaron diluciones seriadas para obtener las concentraciones a ensayar que fueron de 500, 250, 125, 62.5 $\mu\text{g/mL}$.

Después de 24 h de incubación en la multiplaca se aplicaron los extractos (100 μL) en sus diferentes concentraciones, posteriormente se incubaron durante 24 h más, transcurrido ese tiempo se agregó el reactivo WST-1(Roche) y después de 45 min. se midió la densidad óptica a 450 nm en un lector de multiplacas Biochrom Asys expert plus. Todos los ensayos se realizaron en presencia de SFB, se incluyeron en la placa controles que consistieron en pocillos sin tratamiento (100% viabilidad) y pocillos en presencia del disolvente correspondiente.

7.8 Actividad hipocolesterolémica *in vivo*

El presente estudio se condujo bajo la aprobación del comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (No. De registro HI14-003) siguiendo lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Los animales de experimentación se mantuvieron en cajas de policarbonato bajo condiciones ambientales apropiadas de temperatura y humedad,

así como en ciclos de 12h/luz 12h/oscuridad y con agua y alimento estándar para roedor (PROLAB 2500 diet) *ad libitum*.

Se emplearon 21 ratas Wistar macho de peso entre 200 -300 g. Se dividieron en 7 grupos de 3 ratas cada uno.

Grupo 1: Control Positivo hipercolesterolémico (TRITON WR- 1339); Grupo 2: Control negativo (Solución Salina), Grupo 3: Con fármaco (atorvastatina), Grupo 4: *B. odorata* (BO), Grupo 5: *B. eupatorioides*(BE), Grupo 6: *S. oleraceus* (SO) y Grupo 7: *V. aramberrana* (VA). A los grupos 1 y 2 se les administró agua destilada vía intragástrica (i.g) por 10 d, al grupo 3 atorvastatina (20 mg/kg), al grupo 4 extracto de BO (300 mg/kg), al grupo 5 extracto de BE (300 mg/kg), al grupo 6 extracto de SO (300 mg/kg) y al grupo 7 extracto de VA (300 mg/kg) (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamientos de los grupos de estudio

Grupos	Tratamiento i.g (10 d)	Tratamiento I.P (dosis única)
1	Agua	TRITON WR- 1339
2	Agua	Solución Salina
3	Estatina 20 mg/kg	TRITON WR- 1339
4, 5, 6, 7	Extracto 300 mg/kg	TRITON WR- 1339

En el décimo día el grupo 2 fue tratado solución salina vía i.p y los grupos 1, 3, 4, 5,6 y 7 con TRITON 300 mg/kg. Después de 24h de la administración de TRITON- WR 1339 y solución salina a los grupos respectivos, se obtuvo sangre de la cola por goteo. Las muestras fueron centrifugadas a 3300 rpm por 10 min para separar el suero, en el cual se determinaron colesterol, triglicéridos y las enzimas hepáticas Aspartato

Transaminasa (AST) y Alanina Aminotransferasa (ALT) utilizando el equipo iLab aries utilizando los kits comerciales de laboratorio IL Test Instrumentation Laboratory (Figura 6).

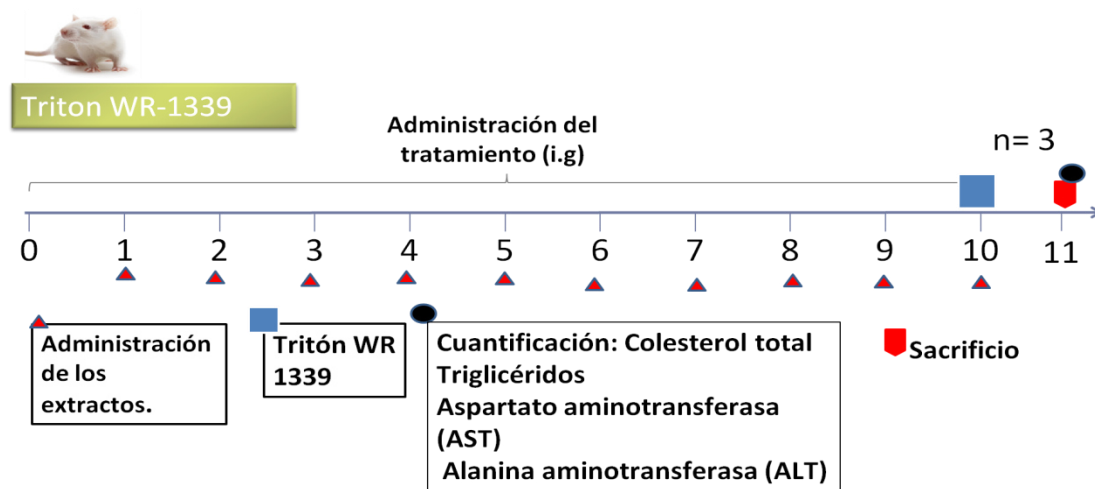


Figura 6. Modelo animal para hipercolesterolemia en rata Wistar

7.9 Determinación de colesterol hepático

El tejido hepático de los diferentes grupos fue extraído 24h después de la administración de TRITON WR-1339 y preservado a -80 C hasta su análisis, el colesterol total fue evaluado siguiendo las instrucciones del kit comercial para la determinación total de colesterol (Cell Biolabs).

7.10 Análisis estadístico de los resultados

Se realizó un análisis de la varianza ANOVA para determinar las diferencias significativas en la reducción de los lípidos séricos y en los niveles de enzimas hepáticas de los diferentes grupos de trabajo utilizando el programa estadístico MiniTab 17. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

8. RESULTADOS

8.1 Identificación de Plantas

Las plantas de estudio fueron identificadas por el Departamento de Botánica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León asignándoseles los siguientes números de registro (Tabla 3).

Tabla 3. Identificación de las plantas de estudio.

Planta	No. Registro
<i>Sonchus oleraceus</i>	2429
<i>Brickellia eupatorioides</i>	26839
<i>Verbesina aramberrana</i>	26846
<i>Bidens odorata</i>	16378

8. 2 Obtención de extractos

Se obtuvieron 4 extractos etanólicos de plantas de la familia asteraceae presentes en el Noreste de México. Como se observa en la Tabla 4, los extractos con un mayor porcentaje de rendimiento fueron *V. aramberrana* y *B. eupatorioides* con un 6.8 y 6.3 respectivamente; el extracto con un menor porcentaje de rendimiento fue *S. oleraceus* con un 3.3%.

Tabla 4. Porcentaje de rendimiento de los extractos etanólicos de las plantas de estudio.

Planta	Parte de la planta	Rendimiento (%)
<i>V. Aramberrana</i>	Raíz	6.8
<i>S. oleraceus</i>	Aérea	3.3
<i>B. eupatorioides</i>	Aérea	6.3
<i>B. odorata</i>	Aérea	4.5

8.3 Perfil fitoquímico de las plantas de estudio

El perfil fitoquímico realizado a las plantas de estudio arrojó importantes metabolitos de los extractos como positivo, incluyendo flavonoides, sesquiterpenlactonas y alcaloides, los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Perfil fitoquímico de los extractos en estudio.

Prueba química	<i>S.</i> <i>oleraceus</i>	<i>V.</i> <i>aramberrana</i>	<i>B.</i> <i>odorata</i>	<i>B.</i> <i>eupatorioides</i>
Grupo carboxilo	-	-	+	-
Oxidrilos fenólicos	+	+	+	+
Saponinas	-	-	-	-
Flavonoides	+	+	+	+
Carbohidratos	+	+	+	+
Insaturaciones	+	+	+	+
Esteroles y Triterpenos	+	+	+	+
Cumarinas	+	+	+	+
Alcaloides	+	+	+	+
Sesquiterpenlactonas	+	+	-	+
Quinonas	+	+	-	+

8.4 Determinación de la capacidad antioxidante por DPPH

La actividad antioxidante se evaluó mediante la técnica de DPPH, de los cuatro extractos evaluados, *V. aramberrana* fue el que mostró una mayor capacidad anti radical con una IC_{50} de $25.34 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$, seguido de *B. eupatorioides* con $46.49 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$, *B. odorata* de 55.92 ± 3.5 y finalmente *S. oleraceus* de 147.15 ± 3.3 . Como control positivo se utilizó quercetina $1 \mu\text{g/mL}$. Los resultados se muestran en la Figura 7.

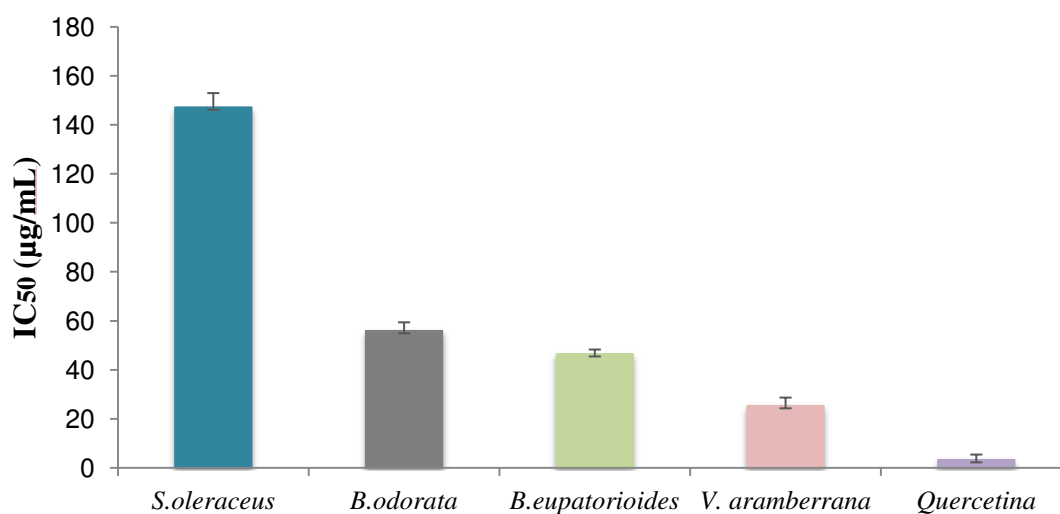


Figura 7. Actividad antioxidante de los extractos en estudio y Quercetina como control positivo.

8.5 Citotoxicidad de los extractos en estudio

Los extractos de estudio se evaluaron sobre la línea celular HepG2, los resultados indican que el extracto que presento una mayor citotoxicidad fue el de *V. aramberrana*, seguido de *B. eupatorioides*, posteriormente *B. odorata* y finalmente el extracto que presento una menor citotoxicidad fue *S. oleraceus*.

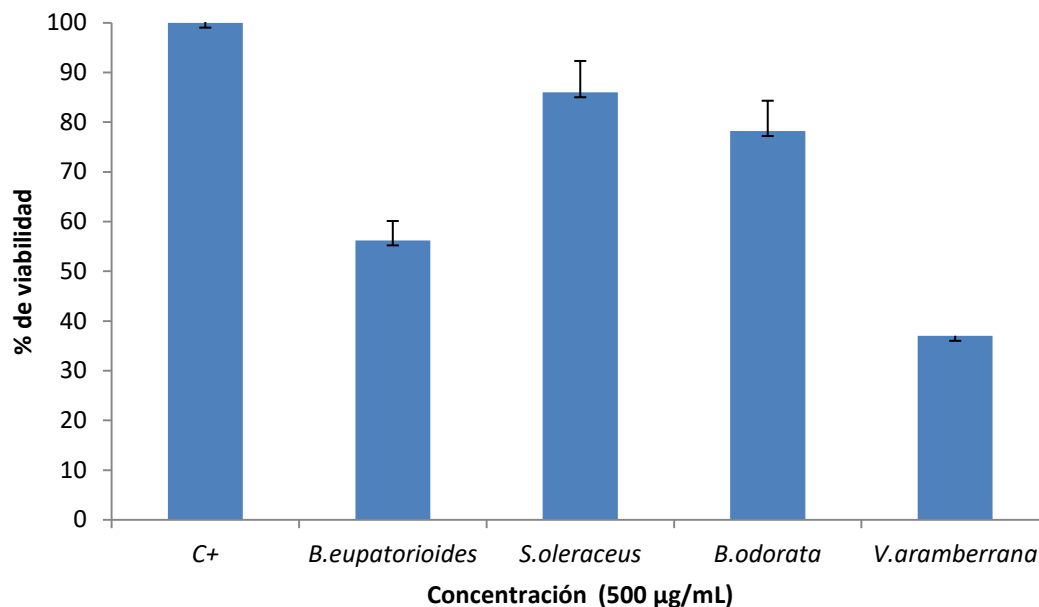


Figura 8. Citotoxicidad de los extractos en estudio a 500 µg/mL sobre la línea celular HepG2.

8.6 Actividad hipocolesterolémica

8.6.1 Modelo animal

Para desarrollar el modelo animal en el cual se ensayaría la actividad hipocolesterolémica fue necesario realizar una curva de respuesta al TRITON WR-1339, para lo cual, se empleó un grupo de 6 ratas al cual se le determinó el colesterol y triglicéridos por 7 d después de la administración de 300 mg/kg de TRITON WR-1339. Los resultados indicaron que a las 24 h (1d) se producía un incremento estadísticamente significativo de lípidos en sangre, por lo tanto, se determinó este tiempo de referencia para ensayar los extractos en el modelo animal (Figura 9 y 10).

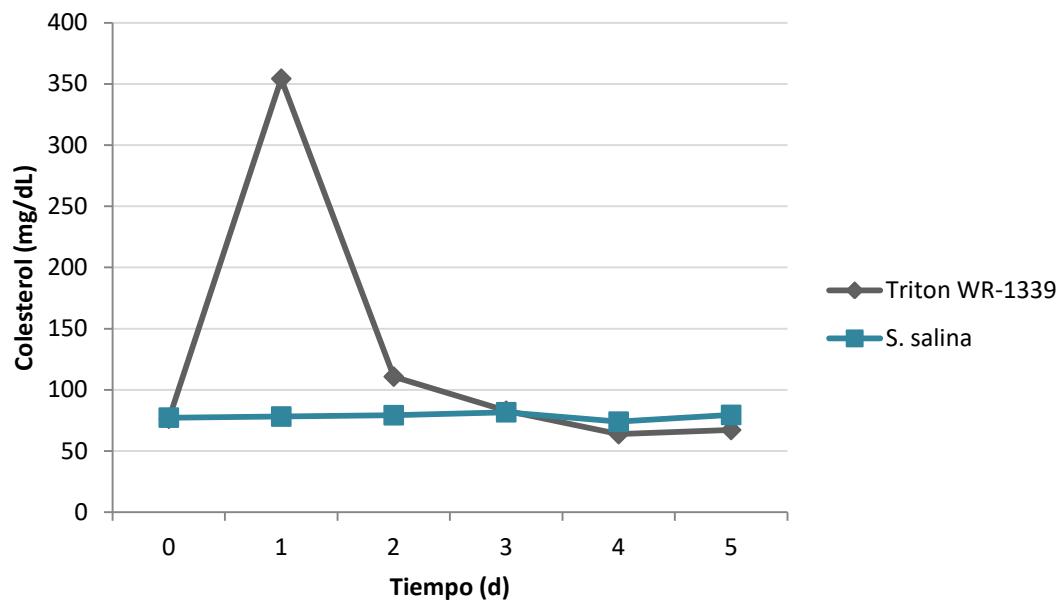


Figura 9. Curva de colesterol en el modelo animal, después de la administración de 300 mg/kg TRITON WR-1339 o solución salina.

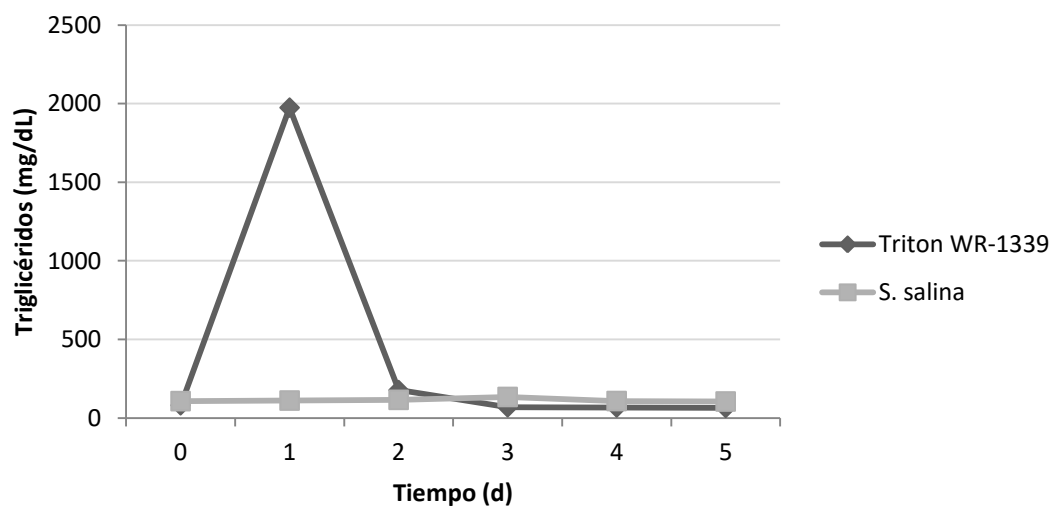


Figura 10. Curva de triglicéridos en el modelo animal después de la administración de 300 mg/kg TRITON WR-1339 o solución salina.

La dosis de atorvastatina fue establecida en base a experimentos previos, en los cuales, se ensayó inicialmente una dosis de 10 mg/kg, administrada por 7 d, en este tiempo, no se encontró diferencia significativa en la reducción de lípidos séricos,

posteriormente se ensayó 20 mg/kg por 7 d, en esta nueva dosis ensayada, se observó una tendencia a la reducción de los lípidos plasmáticos sin embargo, esta reducción no tuvo significancia estadística. En un tercer experimento, se ensayó una dosis de 20 mg/kg administrada por 10 d, en este último experimento se logró obtener una reducción significativa de colesterol, y triglicéridos (Figura 11), por lo tanto, esta fue la dosis e intervalo de tiempo elegidos como referencia para ensayar la actividad de los extractos.

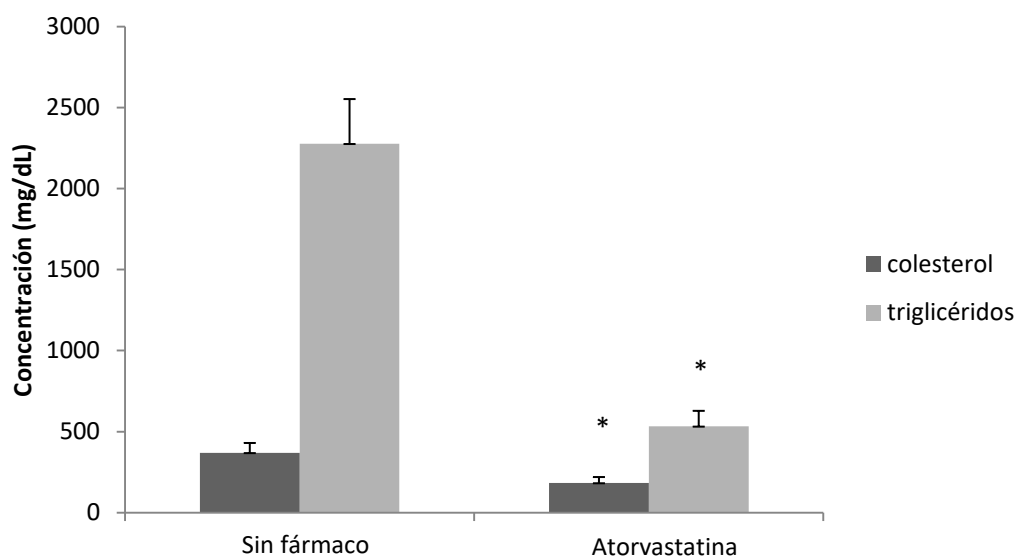


Figura 11. Lípidos séricos en el grupo tratado con atorvastatina (20 mg/kg) por 10 d y el grupo sin fármaco control positivo para hipercolesterolemia.

8.6.2 Evaluación de la actividad hipocolesterolémica de los extractos

En el grupo control positivo tratado con TRITON WR-1339 se incrementaron los lípidos séricos significativamente respecto al control negativo tratado con solución salina, el colesterol con valor de 372.3 ± 61.6 mg/dL, y los triglicéridos con 2289.0 ± 284.9 mg/dL, el grupo tratado con atorvastatina redujo los lípidos séricos e incremento las enzimas hepáticas significativamente en comparación con el control

positivo. De los cuatro extractos ensayados, solo el de *B. odorata* mostró una reducción significativa de los lípidos séricos respecto al control positivo (colesterol 57.3 ± 3 mg/dL; triglicéridos 73.7 ± 1.5 mg/dL) (figura 12).

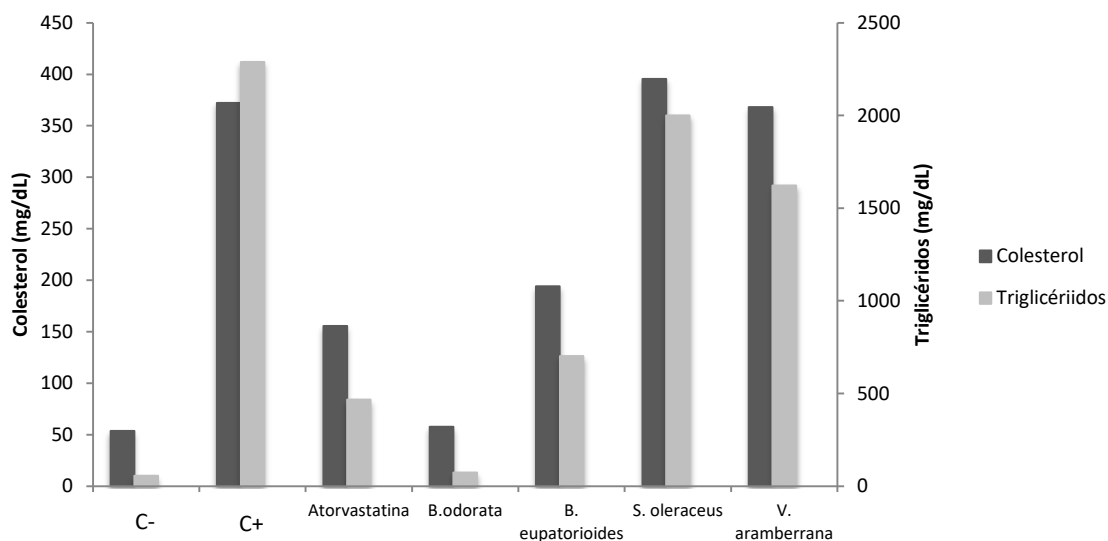


Figura 12. Niveles de colesterol y triglicéridos en los diversos grupos de estudio.

Las enzimas hepáticas sufrieron un incremento en el grupo tratado con atorvastatina (AST 165.3 ± 53.6 U/L, ALT 81.7 ± 4.0 U/L) respecto al control positivo (AST 123.66 ± 14.57 U/L, ALT 42.0 ± 7.0 U/L), los grupos tratados con *S. oleraceus*, y *V. aramberrana* no presentaron incremento significativo de las mismas, en el grupo tratado con el extracto de *B. eupatorioides* se observó un incremento en la enzima AST, sin embargo la enzima ALT no sufrió un incremento significativo respecto al control positivo en el grupo tratado con este extracto. El grupo tratado con *B. odorata* no mostró un incremento significativo en la enzima AST; en la enzima ALT se observó una reducción significativa respecto al control positivo para hipercolesterolemia.

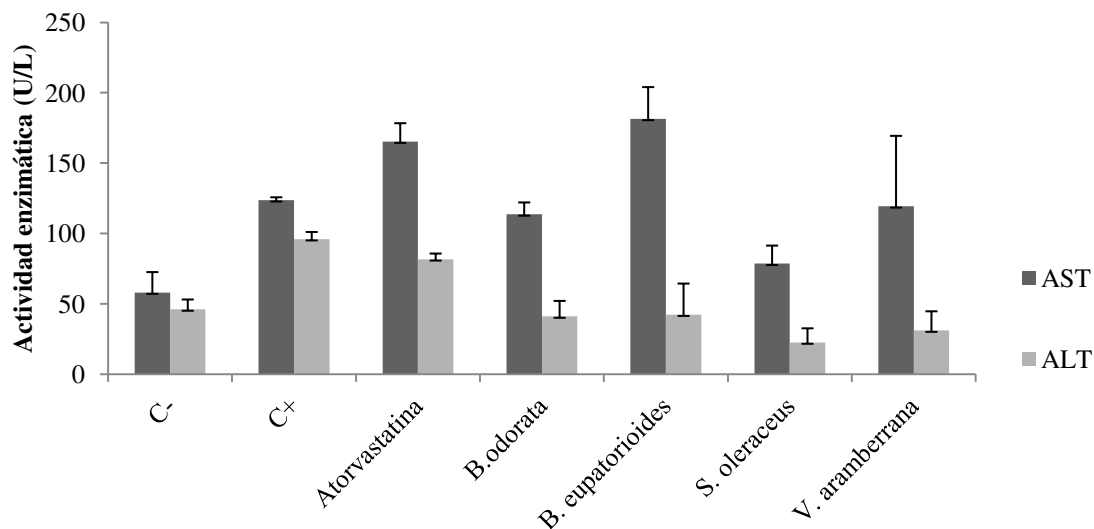


Figura 13. Determinación de enzimas hepáticas en los grupos tratados con los extractos (300 mg/kg) y los controles, sano (-) y positivo para hipercolesterolemia (+).

El extracto de *B. odorata*, fue el que mostró mayor actividad hipocolesterolémica. Por lo que se evaluó a tres diferentes dosis (125, 300 y 500 mg/kg). Los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la reducción de los lípidos séricos a la dosis de 125 mg/kg, sin embargo se obtuvo una reducción significativa en las otras dosis ensayadas, pero sin diferencia significativa entre ambas (Figuras 14 y 15).

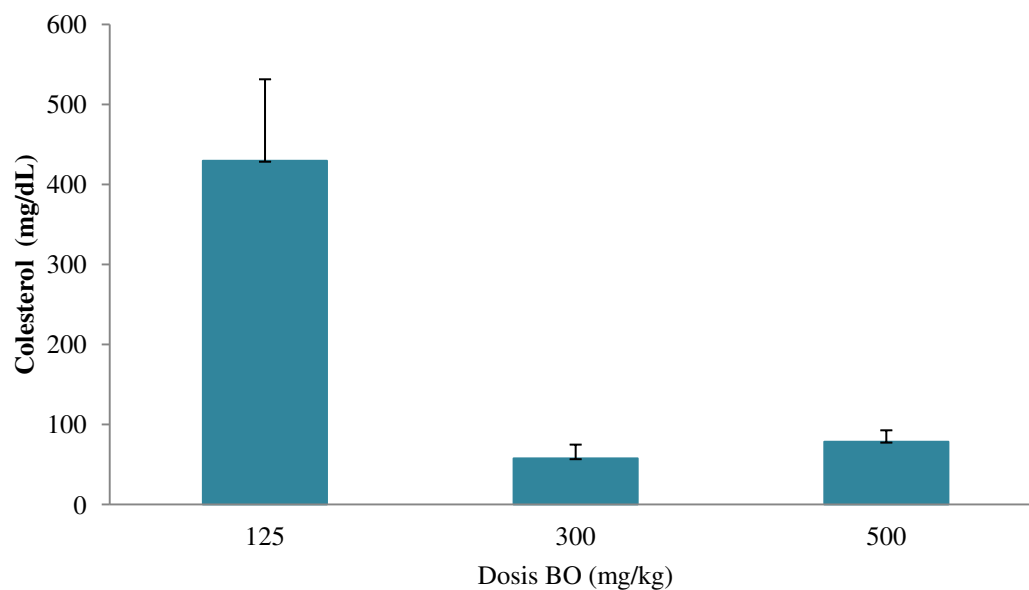


Figura 14. Colesterol en el modelo animal para hipercolesterolemia en grupos tratados con *B. odorata* a diferentes dosis.

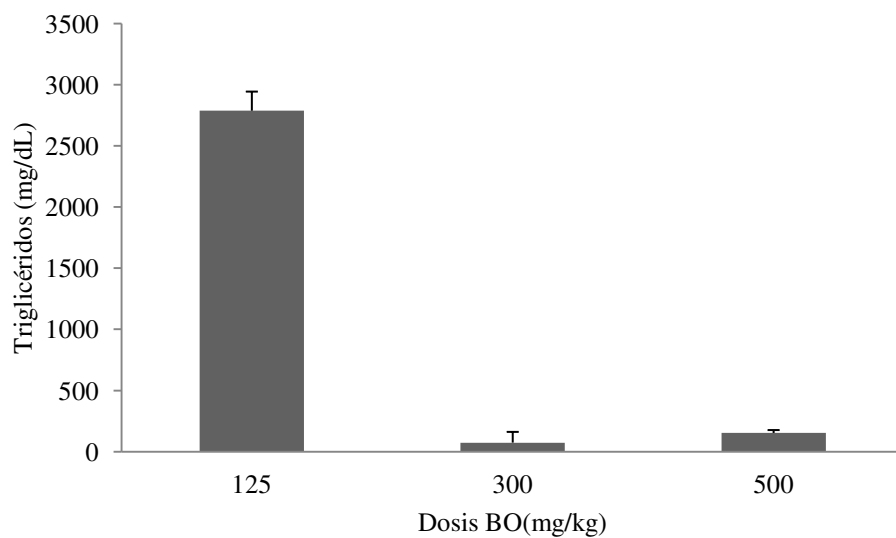


Figura 15. Triglicéridos en los grupos tratados con *B. odorata* a diferentes dosis.

8.6.3 Determinación de colesterol en tejido hepático

Se determinó el contenido de colesterol hepático del grupo tratado con el extracto de *B. odorata* que fue el que mostró actividad hipocolesterolémica, se comparó con el grupo control positivo y con el grupo tratado con atorvastatina, encontrando que no existía diferencia significativa entre los tres grupos (Figura 16).

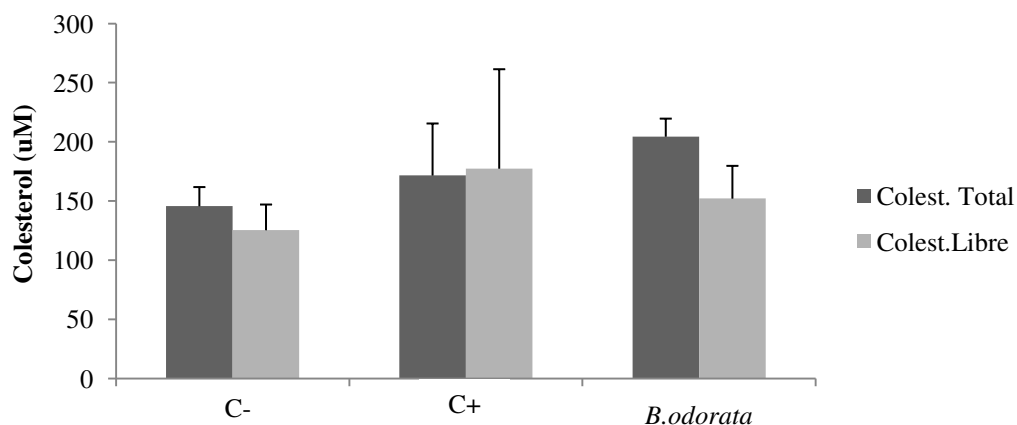


Figura 16. Determinación de colesterol hepático en el modelo animal en los grupos control sano (-), control positivo para hipercolesterolemia (+), y tratado con *B. odorata* (300 mg/kg).CN: Control normal; TR: Triton WR-1339; BO: *B. odorata*.

9. DISCUSIÓN

El perfil fitoquímico determina cualitativamente los grupos químicos principales que se encuentran presentes en los constituyentes de la planta, lo cual resulta en una herramienta útil para orientar acerca de la presencia de metabolitos que son de mayor interés para nuestra investigación. En el perfil fitoquímico realizado a los extractos de estudio mostró que los cuatro extractos fueron positivos para flavonoides, estudios previos han reportado que la presencia de este tipo de metabolitos en diversos extractos de plantas logran aminorar los efectos de la hiperlipidemia inducida por Triton (Mäkynen et al. 2016; Ibrahim et al. 2016). Otros compuestos que resultaron positivos en los extractos fueron los alcaloides, de los cuales ha sido reportado su efecto hipocolesterolémico en otras plantas (He et al. 2016). Por otra parte el uso de esteroides vegetales es una de las estrategias con mayor evidencia para tratar la hipercolesterolemia en la actualidad (Silbernagel et al. 2009), en nuestros resultados se encontró que los extractos estudiados resultaron positivos para estos compuestos.

Por otro lado es conocido que la hiperlipidemia es una condición patológica en donde existe una liberación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales, generan estrés oxidativo y aceleran la formación de la placa aterosclerótica (Goncharov et al. 2015); ha sido ampliamente reportado que los antioxidantes naturales tienen un efecto positivo sobre la peroxidación lipídica y en la disminución de la progresión de la lesión aterosclerótica (Sahebkar 2015). En el presente trabajo los extractos evaluados mostraron una importante capacidad antioxidante. En reportes anteriores de extractos de *S. oleraceus* se obtuvieron IC_{50} menores (IC_{50} 56.5) (Yin et al. 2007) que las obtenidas en este estudio (IC_{50} 147.1) esta diferencia podría

atribuirse a la zona y temporada de colecta de la planta, además del tipo de extracción utilizada. En cuanto a las otras plantas de estudio no existían reportes previos de su actividad antioxidante, sin embargo, otras especies del mismo género como *Brickellia cavanillesii*, *Verbesina encelioides* y *Bidens pilosa* L mostraron una actividad antioxidante previamente. (Eshiet et al. 2014; Vassilevska et al. 2013; Falowo et al. 2017); la actividad antioxidante de los extractos de estudio supondría una protección del tejido de la pared vascular frente al daño oxidativo causado sobre todo por el colesterol LDL como antes se había mencionado, sin embargo, de los cuatro extractos ensayados solo *B. odorata* presentó un efecto hipocolesterolémico.

Se realizaron ensayos de citotoxicidad en la línea celular HepG2 de hepatocitos humanos como un ensayo preliminar de toxicidad para posteriormente ser evaluados en el modelo animal, se encontró que el extracto con una mayor citotoxicidad fue el de *V. aramberrana*, del cual no existen reportes previos, sin embargo otras especies de *verbesina* han mostrado actividad citotóxica en la misma línea celular (Al-Oqail et al. 2016); los resultados encontrados para *B. eupatorioides* corresponden también con el efecto citotóxico reportado previamente en otras especies *brickellia*. Anteriormente se reportó la citotoxicidad de extractos de *B. pilosa* en distintas líneas tumorales (Wu, J et al. 2013); sin embargo en el presente estudio obtuvimos resultados positivos debido a que el extracto de *B. odorata* no mostró efectos citotóxicos considerables; *S. oleraceus* fue el extracto que mostró una menor citotoxicidad, lo cual corresponde con reportes previos de esta planta sobre la línea celular HepG2 en la cual se reportó que tenía un efecto citoprotector frente a daño oxidativo (Mawalagedera et al. 2016). Triton WR-1339 es un detergente no iónico utilizado para inducir una hiperlipidemia

aguda, que ha sido ampliamente utilizado para evaluar fármacos sintéticos y extractos de plantas desde los años 70 (Schurr et al. 1972). En modelos anteriormente reportados existe una variabilidad respecto a la dosis administrada, el tiempo transcurrido para evaluar los parámetros bioquímicos, y el tiempo de administración de los extractos (Anandhi et al. 2013; Rony et al. 2014; Touiss et al. 2017), en el presente estudio se realizaron experimentos previos para establecer el tiempo en el cual el colesterol fuera significativamente mayor al basal, para así poder evaluar la actividad de los extractos, en nuestro estudio se encontró que a las 24 h después de la administración se presentaba el pico máximo de elevación de colesterol y triglicéridos, y los valores disminuían casi a valores normales a las 48 h (Figuras 9 y 10), por lo que se determinó realizar la determinación de los lípidos y transaminasas a las 24 h después de la administración de tritón. El tiempo de administración de los extractos se determinó en base al tiempo en el que fue efectiva la dosis de atorvastatina (10 d); en esto también existió diferencia en cuanto a lo reportado por otros autores los cuales encontraron una reducción de los lípidos a los 7 d (Kumar et al. 2012; Kumar et al. 2013). Esto puede atribuirse a que en nuestro grupo control para hipercolesterolemia los niveles de lípidos séricos se vieron incrementados de mayor manera en comparación con lo reportado por dichos autores. El objetivo general de este trabajo fue evaluar la actividad antihiperlipídica de los cuatro extractos de estudio, los resultados mostraron que solo el extracto de *B. odorata* presentó una marcada reducción de los lípidos séricos en el modelo animal, incluso se observó una reducción mayor en comparación al grupo tratado con la estatina. Por otro lado, las enzimas hepáticas AST y ALT son utilizadas como marcadores de daño hepático, (Ozer et al. 2008) en el presente estudio el grupo tratado con atorvastatina

ambas enzimas se vieron incrementadas significativamente, los grupos tratados con los extractos de *V. aramberrana* y *S. oleraceus* no sufrieron un incremento significativo de las mismas, el grupo tratado con el extracto de *B. eupatorioides* sufrió un incremento en la enzima AST, cabe mencionar que esta enzima puede verse incrementada en otras condiciones como daño muscular, sin embargo la enzima ALT, específica de daño hepático no sufrió un incremento significativo respecto al control positivo en el grupo tratado con este extracto, el grupo tratado con *B. odorata* mostró una reducción significativa en los niveles de ALT respecto al control positivo (Fig 13), lo cual indica que los extractos no inducen un daño hepático a la dosis evaluada en el modelo animal. Al ensayar diferentes dosis del extracto de *B. odorata* no mostró una diferencia significativa entre las dosis ensayadas de 300 mg/kg y 500 mg/. Finalmente se evaluó el contenido de colesterol en tejido hepático, los resultados indican que no existe diferencia entre el grupo control negativo, el control positivo y el grupo tratado con el extracto lo que indica que en este modelo agudo no existe una acumulación de lípidos en tejido hepático, y estos permanecen solo en circulación.

10. CONCLUSIONES

De los extractos etanólicos de las plantas en estudio el que presentó mayor rendimiento fue *V. aramberrana* con un 6.8 %.

En el perfil fitoquímico realizado a los extractos de las plantas en estudio dieron positivo las siguientes pruebas: oxidrilos fenólicos, flavonoides, carbohidratos, insaturaciones, esteroides y triterpenos, cumarinas y alcaloides.

Los cuatro extractos evaluados muestran capacidad antioxidante, el extracto con mayor actividad fue el de *V. aramberrana* con una IC_{50} de 25.34 ± 3.3 $\mu\text{g/mL}$, seguido de *B. eupatorioides* con 46.49 ± 1.8 $\mu\text{g/mL}$, *B. odorata* de 55.92 ± 3.5 y finalmente *S. oleraceus* de 147.15 ± 3.3 , por lo que serían candidatos para el tratamiento de enfermedades ligadas a la liberación de ROS como la aterosclerosis.

De los extractos evaluados de las plantas en estudio, solo el extracto de *V. aramberrana* mostró citotoxicidad sobre la línea celular HepG2, a concentración de 500 $\mu\text{g/mL}$ con una viabilidad de 37%, mientras el resto de los otros extractos no muestran citotoxicidad considerable.

De los extractos etanólicos de las plantas en estudio, solo *B. odorata* presenta actividad hipocolesterolemica, a una dosis de 300 mg/kg, fue capaz de reducir los niveles de lípidos séricos de manera significativa (colesterol 57.3 ± 3 mg/dL; triglicéridos 73.7 ± 1.5 mg/dL) respecto al control positivo (colesterol 372.3 ± 61.6 mg/dL ;triglicéridos con 2289.0 ± 284.9 mg/ dL) , esta mostró una reducción mayor que el grupo tratado con atorvastatina (colesterol 155.7 ± 20.5 ; triglicéridos 467.0 ± 102.4).

Los extractos de *B. eupatorioides*, *V. aramberrana*, *S. oleraceus* y *B. odorata* no inducen daño hepático a la dosis de 300 mg/kg en el modelo animal.

En el modelo agudo utilizado de hipercolesterolemia, no se incremento el contenido de colesterol hepático a la dosis evaluada de 300 mg/kg (TRITON WR-1339).

Este estudio es el primer reporte del extracto etanólico de *B. odorata*, donde disminuyeron los niveles de lípidos a un nivel inferior respecto al grupo tratado con la estatina (fármaco control) sin alterar las enzimas indicadoras de daño hepático. En base a los resultados obtenidos se demuestra que el extracto etanólico de *B. odorata* posee un potencial prometedor en el tratamiento y/o como coadyudante de la hiperlipidemia, aunado a esto la actividad antioxidante que posee dicho extracto nos permitirá prevenir o tratar la aterosclerosis.

11. PERSPECTIVAS

Es necesario continuar con el estudio del extracto de *B. odorata* para así poder identificar el o los compuestos bioactivos responsables de su actividad hipocolesterolémica, además establecer el mecanismo de acción de dicha actividad biológica, realizar estudios preclínicos de los compuestos activos, para así poder utilizarlos en el apoyo terapéutico de hiperlipidemias.

12. BIBLIOGRAFÍA

Avello L., Cisternas F. 2010. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Revista Médica de Chile* 138: 1288-1293

Benzie, I. F., Wachtel-Galor, S. (Eds.). (2011). *Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects*. CRC Press

INEGI. Estadísticas de Mortalidad. [Online]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/Proyectos/registros/vitales/mortalidad/default.aspx>

Lodish H, Berk A, Zipursky L, Matsudaira P, Baltimore P, Darnell J. *Biología celular y molecular*. Médica Panamericana. pp. 751-752.

Valenzuela, A., & Morgado, N. (2006). Breve historia de la relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares. *Revista chilena de nutrición*, 33(2), 130-134.

Errico B, Xiangyu C, Jesús M. Camposa M, Julve J, Carles J, Escolà G. Blanco F. 2013. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. *Clínica e Investigación en arteriosclerosis*. 2013 25: 98-103.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL. 2011. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *European Heart Journal* 32:1345-1361.

Lusis AJ. 2000. Atherosclerosis. *Nature* 407(6801):233-241.

Voet D, Voet J. *Bioquímica*. 2006. Médica Panamericana, pp.45

Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J. 2012. Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation* 125:1905-1919

Obesidad y sobrepeso. OMS. Centro de Prensa. Nota descriptiva N°311. Mayo de 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

Garfinkel L. Overweight and cancer. *Health Implications of Obesity*. 1985 National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Annals of Internal Medicine* 103: 989-94

Must A, Spadano J, Coakley E, Field E, Colditz G, Dietz W. 1999. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 282: 1523-29.

Encuesta nacional de salud y nutrición ENSANUT 2012. . [Online]. Disponible en : <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>

Hernández AM, Aguilar SC, Vadillo OF, Murayama RC. Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado. UNAM. 2012 (prensa)

Roth, G. A., Fihn, S. D., Mokdad, A. H., Aekplakorn, W., Hasegawa, T., & Lim, S. S. (2011). High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. Bulletin of the World Health Organization, 89(2), 92-101.

Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016). Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. Circulation research, 118(4), 535-546. Bourlon RA, López M. 2010. Aterosclerosis y lesión endotelial: ¿proceso irreversible? Medicina Interna Mexicana 26:590-596

Lusis AJ. 2000. Atherosclerosis. Nature 407(6801):233-241

Saravanan S, Srikumar R, Manikandan S, Jeya N, Sheela R. 2007. Hypolipidemic Effect of Triphala in Experimentally Induced Hypercholesterolemic Rats. Yakugaku Zasshi 127(2):385-388.

Liu JC, Chan P, Hsu FL, Chen YJ, Hsieh MH, Lo MY, Lin JY. 2002. The In Vitro Inhibitory Effects of Crude Extracts of Traditional Chinese Herbs on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase on Vero Cells. The American Journal of Chinese medicine 30(4):629-636.

Bonso K, Kadirvelu A, Diamond D. 2013. Statins in heart failure: do we need another trial?. Vascular Health and Risk Management 9:303-19

Acevedo S, Aguillón R. 2004. Manejo de dislipidemias en pacientes diabéticos tipo 2. Med UNAB 7:35-40.

Beltowski J. 2005. Statins and Modulation of Oxidative Stress. Toxicology Mechanism and Methods 15: 61.

Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. 2013. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. Clinical Intervention Aging. 8: 47-59.

Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. 2013. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *The Annals of Pharmacotherapy* 47: 398-404.

Olson, E. A., Hainsworth, D. P., Davis, G., & Hagan 3rd, J. C. (2013). Eye on statins: A comprehensive review. *Missouri medicine*, 110(4), 344-348.

Avello L., Cisternas F. 2010. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Revista Médica de Chile* 138: 1288-1293

Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. 2002. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. [Online]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003335/full>

Nassiri-Asl M, Zamansoltani F, Abbasi E. 2009. Effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine* 7: 428-433

Hong T, Zhao J, Dong M. 2012. Composition and bioactivity of polysaccharides from *Inula britannica* flower. *International Journal of Biological Macromolecules* 51:550-554.

Minhajuddin M., Beg, Z.H., Iqbal, J., 2005. Hypolipidemic and antioxidant properties of tocotrienol rich fraction isolated from rice bran oil in experimentally induced hyperlipidemic rats. *Food and Chemical Toxicology*. 43 (5), 747–753.

Gorinstein, S, Leontowicz H, Leontowicz M, Drzewiecki J, Najman K, Katrich E, 2006. Raw and boiled garlic enhances plasma antioxidant activity and improves plasma lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Life Science* 78 (6): 655–663.

Bravo L, Mateos R, Sarriá B, Baeza G, Lecumberri E, Ramos S, Goya L. 2013. Hypocholesterolaemic and antioxidant effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in high-cholesterol fed rats. *Fitoterapia*. 92: 219-229

Lan-Sook, L, Chang-Won C, Hee-Do H, Young-Chul L, Ung-KyuC, Young-Chan K. 2013. Hypolipidemic and Antioxidant Properties of Phenolic Compound-Rich Extracts from White Ginseng (*Panax ginseng*) in Cholesterol-Fed Rabbits. *Molecules*.18(10): 12548-12560

Koleckar V, Opletal L, Brojerova E, Rehakova Z, Cervenka F, Kubikova K, Jahodar L. 2008. Evaluation of natural antioxidants of *Leuzea carthamoides* as a result of a screening study of 88 plant extracts from the European Asteraceae and Cichoriaceae. *Journal Of Enzyme Inhibition & Medicinal Chemistry*.23 (2):218-224.

Lee J, Choi E, Park H, Kim G. 2014. Evaluation of Compositae sp. plants for antioxidant activity, antiinflammatory, anticancer and antiadipogenic activity in vitro. *Food & Agricultural Immunology*. 25(1):104-118.

Sridharamurthy NB, Yogananda RR, Srinivas U U. 2011. In-vitro Antioxidant and Antilipidemic Activities of *Xanthium strumarium* L. *Current Trends In Biotechnology & Pharmacy*. 5(3): 1362-1371.

Ammar, A. A, Saad, TM. 2012. *Cynara Scolymus* L. (Artichoke) Extraction on Hyperlipidemic Induced by Gamma Radiation in Male Rats. *Egyptian Journal Of Hospital Medicine*. 47279-47289.

Ben A Z, Feki M, Hédhili A, Hamdaoui M. 2007. *Artemisia herba-alba* Asso (Asteraceae) Has Equivalent Effects to Green and Black Tea Decoctions on Antioxidant Processes and Some Metabolic Parameters in Rats. *Annals Of Nutrition & Metabolism*, 51(3): 216-222.

Jang, Y. J., & Jung, Y. J. (2015). Ethanol extract of *Pinus eldarica* needle reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *The FASEB Journal*, 29(1 Supplement), 609-2.

de Souza, M. O., e Silva, L. S., de Brito Magalhães, C. L., de Figueiredo, B. B., Costa, D. C., Silva, M. E., & Pedrosa, M. L. (2012). The hypocholesterolemic activity of acai (*Euterpe oleracea* Mart.) is mediated by the enhanced expression of the ATP-binding cassette, subfamily G transporters 5 and 8 and low-density lipoprotein receptor genes in the rat. *Nutrition research*, 32(12), 976-984.

Yang, Y., Seo, J. M., Nguyen, A., Pham, T. X., Park, H. J., Park, Y., ... & Lee, J. (2011). Astaxanthin-rich extract from the green alga *Haematococcus pluvialis* lowers plasma lipid concentrations and enhances antioxidant defense in apolipoprotein E knockout mice. *The Journal of nutrition*, 141(9), 1611-1617.

Weidong X, Wang W, Su H, Xing D, Cai G, Du L. 2007. Hypolipidemic Mechanisms of *Ananas comosus* L. Leaves in Mice: Different From Fibrates but Similar to Statins. *Journal of Pharmacological Sciences* 103:267-274.

Liu, J. C., Chan, P., Hsu, F. L., Chen, Y. J., Hsieh, M. H., Lo, M. Y., & Lin, J. Y. (2002). The in vitro inhibitory effects of crude extracts of traditional Chinese herbs on 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase on Vero cells. *The American journal of Chinese medicine*, 30(04), 629-636.

Min, S. W., & Kim, D. H. (2007). Kakkalide and irisolidone: HMG-CoA reductase inhibitors isolated from the flower of *Pueraria thunbergiana*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(10), 1965-1968.

Miranda V, Oranday C, Lozano G, Rivas M, Chamorro C, Cruz V. 2010. Hypocholesterolemic activity from the leaf extract of *Cnidoscolus chayamansa*. *Plant Foods Human Nutrition* 65: 392-395.

CONABIO. 2009. Catálogo taxonómico de especies de México. 1. In Capital Nat. México. CONABIO, Mexico City. Flora of North America [online] disponible en:

http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=242416632.

Fornaguera J, Gómez G. Bioquímica la ciencia de la vida. 2004. EUNED, pp. 143

Escandón-Rivera, S., González-Andrade, M., Bye, R., Linares, E., Navarrete, A., & Mata, R. (2012). α -Glucosidase inhibitors from *Brickellia cavanillesii*. *Journal of natural products*, 75(5), 968-974.

Pérez M, Pérez C, Zavala SM. 1998. Actividad hipoglucemiante de *Bouvardia terniflora*, *Brickellia veronicaefolia* y *Parmentiera edulis*. *Salud pública Méx* vol.40 (4).

Perez G, R. M., Cervantes C, H., Zavala S, M. A., Sanchez A, J., Perez G, S., & Perez G, C. (2000). Isolation and hypoglycemic activity of 5, 7, 3'-trihydroxy-3, 6, 4'-trimethoxyflavone from *Brickellia veronicaefolia*. *Phytomedicine*, 7(1), 25-29.

Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana [Online] disponible en:

<http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=&id=7400>

Yin J, Kwon G, Wang M. 2007. The antioxidant and cytotoxic activities of *Sonchus oleraceus* L. extracts. *Nutrition Research and Practice* 1:189-194.

Ahmed, O. M., Hozayen, W. G. M., Bastawy, M., & Hamed, M. Z. (2011). Biochemical effects of *Cichorium intybus* and *Sonchus oleraceus* infusions and esculetin on streptozotocin-induced diabetic albino rats. *J Am Sci*, 7(12), 1124-1137.

Carrillo R, Rzedowski J, Calderón G. 2010. Cuatro nuevas especies de verbesina (compositae: heliantheae) del centro de México. *Acta Botánica Mexicana*. 93:127-143

Rakesh K. Sindhu, Neeru Vasudeva and Sharma K. 2011 Hypolipidemic potential of ethanolic extract of *verbesina encelioides* benth. roots *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research*. 68 (2):301-304.

Toribio MS, Skliar MI. 2001 Efecto hipoglucemiante de *Verbesina encelioides*. *Ciencia Veterinaria*. Facultad de Ciencias Veterinaria. [online]. Disponible en: <http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/pubpdf/revet/n03a09toribio.pdf>.

Villaseñor Ríos, J. L. y F. J. Espinosa García, 1998. Catálogo de malezas de México. Universidad Nacional Autónoma de México. Consejo Nacional Consultivo Fitosanitario. Fondo de Cultura Económica. México, D.F.

Ballard, R. (1986). *Bidens pilosa* complex (Asteraceae) in North and Central America. American Journal of Botany, 1452-1465.

Vibrans, H. (1995). *Bidens pilosa* L. y *Bidens odorata* Cav.(Asteraceae: Heliantheae) en la vegetación urbana de la Ciudad de México. Acta Botánica Mexicana, (32), 85-89.

Ballard, R. E. (1975). A biosystematic and chemosystematic study of the *Bidens pilosa* complex in North and Central America. Diss. Abstr. Int., B, 36(4), 1564.

Camargo, M. E. M., Berdeja, B., & Miranda, G. (2004). Diuretic effect of the aqueous extract of *Bidens odorata* in the rat. Journal of ethnopharmacology, 95(2), 363-366.

Astudillo-Vázquez, A., Valle, H. D., De Jesús, L., Herrera, G., & Navarrete, A. (2008). Investigation of *Alternanthera repens* and *Bidens odorata* on gastrointestinal disease. Fitoterapia, 79(7), 577-580.

Deba, F., Xuan, T. D., Yasuda, M., & Tawata, S. (2008). Chemical composition and antioxidant, antibacterial and antifungal activities of the essential oils from *Bidens pilosa* Linn. var. *Radiata*. Food control, 19(4), 346-352.

Liang, Y. C., Yang, M. T., Lin, C. J., Chang, C. L. T., & Yang, W. C. (2016). *Bidens pilosa* and its active compound inhibit adipogenesis and lipid accumulation via down-modulation of the C/EBP and PPAR γ pathways. Scientific reports, 6, srep24285.

Encuesta nacional de salud y nutrición ENSANUT 2012. . [Online]. Disponible en : <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>

DISCUSSION

Ibrahim, A. Y., Hendawy, S. F., Elsayed, A. A., & Omer, E. A. (2016). Evaluation of hypolipidemic *Marrubium vulgare* effect in Triton WR-1339-induced hyperlipidemia in mice. Asian Pacific journal of tropical medicine, 9(5), 453-459.

Ibrahim, A. Y., Hendawy, S. F., Elsayed, A. A., & Omer, E. A. (2016). Evaluation of hypolipidemic *Marrubium vulgare* effect in Triton WR-1339-induced hyperlipidemia in mice. Asian Pacific journal of tropical medicine, 9(5), 453-459.

- He, K., Kou, S., Zou, Z., Hu, Y., Feng, M., Han, B., ... & Ye, X. (2016). Hypolipidemic effects of alkaloids from *Rhizoma coptidis* in diet-induced hyperlipidemic hamsters. *Planta medica*, 82(08), 690-697.
- Silbernagel, G., Fauler, G., Renner, W., Landl, E. M., Hoffmann, M. M., Winkelmann, B. R., ... & März, W. (2009). The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease. *Journal of lipid research*, 50(2), 334-341.
- V Goncharov, N., V Avdonin, P., D Nadeev, A., L Zharkikh, I., & O Jenkins, R. (2015). Reactive oxygen species in pathogenesis of atherosclerosis. *Current pharmaceutical design*, 21(9), 1134-1146
- Sahebkar, A. (2015). Dual effect of curcumin in preventing atherosclerosis: the potential role of pro-oxidant–antioxidant mechanisms. *Natural product research*, 29(6), 491-492.
- Yin J, Kwon G, WangM. 2007. The antioxidant and cytotoxic activities of *Sonchus oleraceus* L. extracts. *Nutrition Research and Practice* 1:189-194
- Eshiet, E. R., Zhu, J., Anderson, T. A., & Smith, E. E. (2014). Chemical characterization of *Brickellia cavanillesii* (Asteraceae) using gas chromatographic methods. *Food science & nutrition*, 2(2), 105-113.
- Vassilevska-Ivanova, R. D., Kraptchev, B. V., Stancheva, I., & Geneva, M. (2013). A compact sunflower line produced after cross *Helianthus annuus* x *Verbesina encelioides*. *Central European Journal of Biology*, 8(5), 492-498.
- Falowo, A. B., Muchenje, V., Hugo, A., Aiyegoro, O. A., & Fayemi, P. O. (2017). Antioxidant activities of *Moringa oleifera* L. and *Bidens pilosa* L. leaf extracts and their effects on oxidative stability of ground raw beef during refrigeration storage. *CyTA-Journal of Food*, 15(2), 249-256.
- Al-Oqail, M. M., Siddiqui, M. A., Al-Sheddi, E. S., Saquib, Q., Musarrat, J., Al-Khedhairi, A. A., & Farshori, N. N. (2016). *Verbesina encelioides*: cytotoxicity, cell cycle arrest, and oxidative DNA damage in human liver cancer (HepG2) cell line. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 126.
- Wu, J., Wan, Z., Yi, J., Wu, Y., Peng, W., & Wu, J. (2013). Investigation of the extracts from *Bidens pilosa* Linn. var. *radiata* Sch. Bip. for antioxidant activities and cytotoxicity against human tumor cells. *Journal of natural medicines*, 67(1), 17-26.

- Mawalagedera, S. M. M. R., Ou, Z. Q., McDowell, A., & Gould, K. S. (2016). Effects of boiling and in vitro gastrointestinal digestion on the antioxidant activity of *Sonchus oleraceus* leaves. *Food & function*, 7(3), 1515-1522.
- Schurr, P. E., Schultz, J. R., & Parkinson, T. M. (1972). Triton-induced hyperlipidemia in rats as an animal model for screening hypolipidemic drugs. *Lipids*, 7(1), 68-74.
- Anandhi, R., Annadurai, T., Anitha, T. S., Muralidharan, A. R., Najmunnisha, K., Nachiappan, V., ... & Geraldine, P. (2013). Antihypercholesterolemic and antioxidative effects of an extract of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, and its major constituent, chrysin, in Triton WR-1339-induced hypercholesterolemic rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 69(2), 313-323.
- Rony, K. A., Ajith, T. A., Nima, N., & Janardhanan, K. K. (2014). Hypolipidemic activity of *Phellinus rimosus* against triton WR-1339 and high cholesterol diet induced hyperlipidemic rats. *Environmental toxicology and pharmacology*, 37(2), 482-492.
- Touiss, I., Khatib, S., Bekkouch, O., Amrani, S., & Harnafi, H. (2017). Phenolic extract from *Ocimum basilicum* restores lipid metabolism in Triton WR-1339-induced hyperlipidemic mice and prevents lipoprotein-rich plasma oxidation. *Food Science and Human Wellness*, 6(1), 28-33.
- Kumar, D., Parcha, V., Maithani, A., & Dhulia, I. (2012). Effect and evaluation of antihyperlipidemic activity guided isolated fraction from total methanol extract of *Bauhinia variegata* (linn.) in Triton WR-1339 induced hyperlipidemic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2, S909-S913.
- Kumar, N., Mudgal, J., Parihar, V. K., Nayak, P. G., Kutty, N. G., & Rao, C. M. (2013). Sesamol treatment reduces plasma cholesterol and triacylglycerol levels in mouse models of acute and chronic hyperlipidemia. *Lipids*, 48(6), 633-638.
- Ozer, J., Ratner, M., Shaw, M., Bailey, W., & Schomaker, S. (2008). The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology*, 245(3), 194-205.

RESUMEN BIOGRÁFICO

Diana Patricia Moreno Peña

**Candidato para el Grado de
Doctor en Ciencias con Orientación en Química de Productos Naturales**

Tesis: ACTIVIDAD HIPOCOLESTEROLÉMICA DE PLANTAS DE LA FAMILIA
ASTERACEAE DEL NORESTE DE MÉXICO.

Campo de estudio: Productos naturales con actividad biológica.

Datos Personales: Nacida en Monterrey Nuevo León, el 18 de Octubre de 1985

Educación: Maestría en Biomedicina, Universidad de Alicante, España. 2011

Licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad Autónoma de Nuevo León,
2007.

ANEXOS

Evaluation of hypocholesterolemic activity of extracts of *Bidens odorata* and *Brickellia eupatorioides*

Diana Patricia Moreno Pena, Paula Cordero Pérez, Catalina Leos Rivas, Leticia Bucio, Jose Ezequiel Viveros Valdez Linda Elsa Munoz Espinosa and Sergio Arturo Galindo Rodríguez Catalina Rivas Morales

Av. Universidad s/n Colonia Ciudad Universitaria 64455, San Nicolás de los Garza Nuevo León, Nuevo León, México

Abstract: We sought to evaluate the hypolipidemic activity of extracts of *Bidens odorata* and *Brickellia eupatorioides* using a model of hyperlipidemia induced in rats by Triton WR-1339 (300mg/kg intraperitoneally). The rats were divided into 5 groups of 3 rats each: normal control group, hyperlipidemic control group, hyperlipidemic with 20 mg/kg atorvastatin, hyperlipidemic with 300 mg/kg *B. odorata* extract, and hyperlipidemic with 300mg/kg *B. eupatorioides* extract, respectively. After 10 d of treatment by intragastric administration, the extract of *B. odorata* caused a significant decrease of serum total cholesterol and triglyceride levels without altering the liver enzymes aspartate transaminase and alanine aminotransferase. In addition, the extract had antioxidant potential as shown by the 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl technique. These findings indicate that *B. odorata* has potential as a hypolipidemic agent and might be beneficial in treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis.

Keywords: Cholesterol, hypercholesterolemia, plant extracts, triglycerides.

INTRODUCTION

Obesity has reached proportions of being considered a pandemic (Kopelman 2000). In 2014, 1.9 billion people worldwide were estimated as being overweight and 600 million obese (Chestnov *et al.*, 2014).

Obesity is associated with the appearance of other diseases, including cardiovascular diseases. At present, these diseases, according to reports of the World Health Organization (WHO), are the main cause of mortality in the world.

Hyperlipidemia is the main cause of atherosclerosis, a disease that begins with the deposition of low density lipids (LDLs) on the wall of the arteries. These lipids are attacked by reactive oxygen species (ROS) causing the release of chemokines and inflammatory cells, finally resulting in the formation of an atherosclerotic plaque (Weber, 2011).

There are several drugs for the treatment of hyperlipidemia such as fibrates, niacin, bile acid sequestrants, and inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) called statins, the latter being the most commonly used (Tiwari and Khokhar, 2014).

Despite the existence of various alternatives for the treatment of high blood lipid levels, a large percentage of patients with this disease do not receive proper treatment for the control of the levels of lipids in the blood, thus

increasing the risk of cardiovascular problems such myocardial infarction and stroke (WHO, 2011).

In the search for new hypolipidemic agents, various plants have been evaluated. In particular, some plants in the family Asteraceae have demonstrated effects on reducing serum lipids (Wider *et al.*, 2002; Bahar, 2016; Hong *et al.*, 2012). In addition, various plants of this family have an important antioxidant activity (Kenny *et al.*, 2014; Teugwa *et al.*, 2013; Dewan *et al.*, 2013), and other biological activities such as hypoglycemic (Palacios *et al.*, 2008; Abdullahi *et al.*, 2015) and hepatoprotective effects (Achika *et al.*, 2014; Syed *et al.*, 2014).

In Northeast Mexico there is a great diversity of plants in the family Asteraceae (Villaseñor, 2004). These include *Bidens odorata* and *Brickellia eupatorioides*.

B. odorata, popularly known as aceitilla, is used in Mexican folk medicine to treat gastrointestinal and kidney disorders, and for the treatment of diabetes (Astudillo-Vázquez *et al.*, 2015). An aqueous extract has been assessed for diuretic activity (Camargo *et al.*, 2004), and a chloroformic extract for antidiarrheal activity, where various fatty acids (oleic, palmitic, linoleic, and stearic acids) in the active fraction of the extract were identified. Kaempferol, quercetin, and flavonoids quercetin and luteolin have been isolated from *B. eupatorioides*, popularly known as the false eupatorium (Wollenweber *et al.*, 1996). However, there are no reports of any pharmacological activity. Other species of the same genus of this plant, *Brickellia cavanillesii* and *Brickellia veronicaefolia*, have been shown to possess hypoglycemic activity (Escandon *et al.*, 2012; Pérez *et al.*, 2000).

*Corresponding author: e-mail: catalinarivasmr@uanl.edu.mx

Pak. J. Pharm. Sci., Vol.30, No.2(Suppl), March 2017, pp.613-617

613

This study aimed to evaluate antihyperlipidemic activity and antioxidant capacity of *B. odorata* and *B. eupatorioides* in an animal model of hyperlipidemia in Wistar rats.

MATERIALS AND METHODS

Reagents

Triton WR-1339 (Tyloxapol), 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), and quercetin (Sigma). Atorvastatin (Lipitor, Pfizer). The biochemical parameters were determined using commercial kits for laboratory IL Test Instrumentation Laboratory (Italy).

Plant material

Plants were collected in 2014. *B. eupatorioides* in Galeana, Nuevo Leon (Mexico) (25°39'08.23"N, 100°42'40.14"W, 1169m) and *B. odorata* in Saltillo, Coahuila (Mexico) (25°39'08.23"N, 100°42'40.14"W, 1169 m) were identified in the Department of Botany at the School of Biological Sciences at the University Autónoma de Nuevo Leon and assigned voucher numbers: 26846 (*B. eupatorioides*) and: 16378 (*B. odorata*).

Plants were washed with distilled water and dried in the shade at room temperature for 7d. They were triturated in a manual mill and the extracts were obtained using a Soxhlet apparatus with ethanol as the solvent system.

Phytochemical screening of plant extracts

Ethanol extracts of plants under study underwent a preliminary phytochemical screening to determine the presence of carboxyl groups (sodium bicarbonate), phenolic hydroxyls (ferric chloride), saponins (foam formation), flavonoids (Shinoda), carbohydrates (Antrona), unsaturated hydrocarbons (potassium permanganate), sterols and triterpenes (Liebermann-Burchard), coumarins (Ehrlich), alkaloids (Dragendorff), sesquiterpene lactone (Baljet), quinones (Bornträger), and carbonyls (2, 4-dinitrophenylhydrazine). (Verde *et al.*, 2016).

Antiradical activity assay using 2,2-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)

DPPH was prepared at a concentration of 125µM and stored in darkness. Solutions of each extract at 1mg/mL in ethanol were prepared as serial 1:2 dilutions. To each dilution was added 0.5mL 125µM DPPH for a total reaction volume of 1mL, allowed to stand for 30 min in darkness and the optical density at 517 nm was measured in a spectrophotometer (Jenway 320d). As a positive control we used quercetin 1mg/mL and ethanol was used as a negative control. With the data obtained, we calculated the reduction ratio for each of the different dilutions using the following equation.

$$\% \text{Reduction} = \frac{(\text{absorbance negative control}) - (\text{absorbance of sample})}{(\text{Absorbance negative control})} \times 100$$

The reduction rates, plotted versus the concentration. The equation of the line was calculated from the graph and the necessary concentration was obtained for a 50% reduction (IC₅₀).

Experimental animals

This study was conducted after approval from the ethics committee of the Faculty of Medicine of the Universidad Autónoma de Nuevo Leon (Docket No. HI14-003) following the provisions of the Official Mexican Standard NOM-062-ZOO-1999 technical specifications for the production, care, and use of laboratory animals. The rats were housed in polycarbonate cages in conditions of appropriate temperature and humidity and under cycles of 12 h/light, 12 h/dark and with free access to water and standard food for rodents (Prolab diet 2500).

Animal model of hyperlipidemia

Male Wistar rats 250-200g were divided randomly into 5 groups of 3 rats. Group 1: normal control; Group 2: Triton WR-1339 treatment, Group 3: atorvastatin treatment, Group 4: *B. odorata* extract treatment, and Group 5: *B. eupatorioides* extract treatment. Rats in groups 1 and 2 were administered distilled water intragastrically for 10 d, atorvastatin group 3 (20mg/kg), the group 4 BO extract (300mg/kg) and group 5 BE extract (300mg/kg) (Moreno-Peña *et al.*, 2016). On the 10th day, rats in group 1 were treated with saline intraperitoneally and groups 2, 3, 4 and 5 with Triton WR-1339 300mg/kg. Tail blood was obtained 24 h after administration of Triton WR-1339 and saline solution to the respective groups. Blood samples were centrifuged at 3300rpm for 10min to separate the serum, in which the concentrations of cholesterol, triglycerides and liver enzymes aspartate transaminase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were determined.

The animals in group 4 and group 5 were given BO extract and BE extract at the dose of 300mg/kg. It is recommended that antihyperlipidemic effects of *B. odorata* extract and *B. eupatorioides* extract should also be tested at different doses.

Cholesterol analysis in hepatic tissue

Liver tissue of rats from the different groups was extracted 24h after the administration of Triton WR-1339, and preserved at -80°C until their analysis. The total cholesterol was measured by following the instructions in the total cholesterol assay kit (Cell Biolabs).

STATISTICAL ANALYSIS

ANOVA was performed to determine significant differences in reduction of serum lipids in rats from different groups using MiniTab version 17 software. A *p* < 0.05 was considered significant.

Table 1: Phytochemical screening of plant extracts

Chemical type	<i>B. odorata</i>	<i>B. eupatorioides</i>
Carboxyl group	+	—
Phenolic hydroxyls	+	+
Saponins	—	—
Flavonoids	+	+
Carbohydrates	+	+
Unsaturated hydrocarbons	+	+
Sterols and triterpenes	+	+
Coumarins	+	+
Alkaloids	+	+
Sesquiterpene lactones	—	+
Quinones	—	+

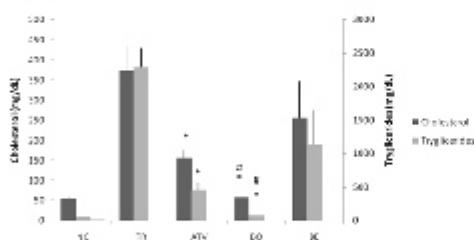
RESULTS

Phytochemical profile of the plants

The Phytochemical screening of plant extracts it is presented in the table 1.

Table 2: Antiradical activity by DPPH. Results expressed \pm DS. Quercetin was used as positive control

Treatment	IC ₅₀ μ g/mL
<i>B. odorata</i>	55.92 \pm 3.5
<i>B. eupatorioides</i>	46.49 \pm 1.8
Quercetin	3.29 \pm 2.1

**Fig. 1:** Comparison of serum lipids in the experimental groups after 24h of administration of Triton WR-1339. Results expressed as mean \pm SD. * p <0.05 vs Triton WR-1339 group. # p <0.05 vs atorvastatin. NC: Normal control, TR: Triton WR-1339 group, ATV: Atorvastatin group, BO: *B. odorata* group, BE: *B. eupatorioides* group.

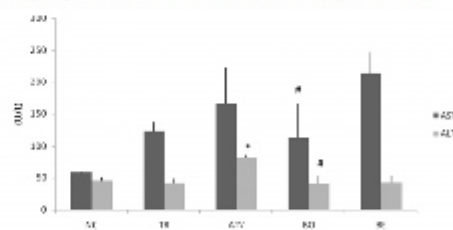
Antiradical activity by DPPH

Plants under study showed antiradical capacity with an IC₅₀ of 46.49 \pm 1.84 and 55.92 \pm 3.51 μ g/mL for *B. eupatorioides* and *B. odorata* respectively. Quercetin was used as a positive control (table 2).

Antihyperlipidemic activity

The rats in the group treated with Triton WR-1339 had significantly increased serum lipid levels (cholesterol 372.3 \pm 61.6mg/dL and triglycerides 2289.0 \pm 284.9mg/dL) compared with normal control (cholesterol 53.7 \pm 2.1

mg/dL and triglycerides 51.3 \pm 4.7mg/dL), AST only was significantly increased, compared with rats in the normal control group. Rats in the group treated with atorvastatin had significantly reduced cholesterol (155.7 \pm 20.5 mg/dL) and triglycerides (467.0 \pm 102.4mg/dL) compared with rats from the group treated with Triton WR-1339, while AST and ALT were increased more than they were in rats in the group treated with Triton WR-1339 and the healthy control group. *B. odorata* extract reduced cholesterol (57.7 \pm 3.0mg/dL) and triglycerides (73.7 \pm 1.5mg/dL) compared with the Triton WR-1339 group. However, no increase in liver enzymes was observed in rats from the group treated with atorvastatin. Rats in the group treated with *B. eupatorioides* extract did not have significantly reduced levels of serum lipids compared with rats from the group treated with Triton WR-1339 (figs. 1 and 2).

**Fig. 2:** Comparison of hepatic transaminases in the experimental groups 24h after administration of Triton WR-1339. Results are expressed mean \pm SD. * p <0.05 vs Triton WR-1339 group. # p <0.05 vs atorvastatin. NC: Normal control, TR: Triton WR-1339 group, ATV: atorvastatin group, BO: *B. odorata* group, BE: *B. eupatorioides* group.

Cholesterol in the liver tissue

No differences were found in the cholesterol content of the samples from the normal control group (total cholesterol 145.67 \pm 16.2, free cholesterol 125.4 \pm 21.7), samples of the Triton WR-1339 group (total cholesterol 171.63 \pm 44.0, free cholesterol 177.4 \pm 84.1) and those treated with the extract of *B. odorata* (total cholesterol 204.44 \pm 105.3, free cholesterol 152.1 \pm 87.7)

DISCUSSION

In Mexico, obesity is a public health problem. Studies in the Mexican population indicate a direct relationship between the degree of obesity and level of blood cholesterol (Lara *et al.*, 2004). High levels of cholesterol and triglycerides in the blood are considered an important risk factor for myocardial infarction (Unzueta *et al.*, 2000) and type II diabetes mellitus, representing more than half of the deaths due to ischemic heart disease in Mexico (Escobedo *et al.*, 1994). Despite the existence of established pharmacological therapy to decrease the levels of blood cholesterol, a high percentage of people remain without effective treatment for this condition. A number of medicinal plants have therefore been studied to assess their hypolipidemic activity using various animal models. Triton WR-1339 is a nonionic detergent used to induce a model of acute hyperlipidemia, which has been widely used to evaluate synthetic drugs and plant extracts (Schurr *et al.*, 1972). The objective of the present study was to evaluate the antihyperlipidemic activity of *B. odorata* and *B. eupatorioides*, two plants present in the Northeast of Mexico. The results showed that only treatment with the extract of *B. odorata* was associated a marked reduction in the serum lipids in the model, even though a greater reduction was observed compared with rats in the group treated with the statin. The phytochemical profile of *B. odorata* revealed the presence of flavonoids. Extracts that contain these compounds reduce the impact of the hyperlipidemia induced by Triton WR-1339 (Mäkynen *et al.*, 2013; Ibrahim *et al.*, 2016). Hyperlipidemia is a pathological condition where there is an excessive release of ROS, which produces oxidative stress and accelerates the formation of atherosclerotic plaques (Hannan *et al.*, 2016); natural antioxidants reduce lipid peroxidation and decrease the progression of atherosclerotic lesion formation (Sahabkar, 2015). In the present work, the two extracts evaluated showed an important antioxidant capacity, which would protect the vascular wall tissue against oxidative damage caused LDL cholesterol. But only *B. odorata* showed a hypocholesterolemic effect reducing cholesterol and triglycerides to a lower level than atorvastatin, and maybe these effects can be bolstered by its antioxidant potential suggested by the identification of flavonoids and terpenes. By contrast, AST and ALT, used as markers of liver damage, were not significantly increased in rats in the groups treated with the extracts in the present study. However, AST and ALT were found increased in the group treated with atorvastatin, indicating that the extracts did not induce liver damage at the dose evaluated in the animal model.

CONCLUSION

To our knowledge, this is the first report of the antihyperlipidemic activity of *B. odorata*. It is remarkable that an extract reduced the levels of lipids to lower levels

than found in rats in the group treated with the statin without altering the enzymes indicative of liver damage. The results show that the extract of *B. odorata* has promise as a hypolipidemic agent, and because it shows an important antioxidant activity, has promise to prevent or treat atherosclerosis. Further studies are needed to identify the bioactive compounds in the extract.

REFERENCES

- Abdullahi MI, Uba A, Yaro A, Maxwell O, Yusuf AJ, Kabir S, Alhasan AM, A. Umar A, Bello SS and I. Nasir I (2015). Phytochemical Screening, Acute Toxicity study and Evaluation of Antidiabetic properties of the methanolic leaf extract of *Vernonia glaberrima* (Asteraceae). *J. Pharm. Chem. Biol. Sci.*, 3(2): 169-177.
- Achika JJ, Arthur DE, Gerald I and Adedayo A (2014). A review on the phytoconstituents and related medicinal properties of plants in the Asteraceae family. *IOSR-JAC.*, 7(8): 1-8.
- Astudillo A, Dávalos H and Patiño A (2015). *Alternanthera repens* and *Bidens odorata*, resilience medicinal plants in Mexico City. *Revista de Ciencias*, 19(2): 31-41.
- Bahar E, Siddika MS, Nath B and Yoon H (2016). Evaluation of *In vitro* Antioxidant and *In vivo* Antihyperlipidemic Activities of Methanol Extract of Aerial Part of *Crassocephalum crepidioides* (Asteraceae) Benth S Moore. *Trop J. Pharm. Res.*, 15(3): 481-488.
- Camargo MEM, Berdeja B and Miranda G (2004). Diuretic effect of the aqueous extract of *Bidens odorata* in the rat. *J. Ethnopharmacol.*, 95(2): 363-366.
- Chestnov O, Obermeyer W, St John J, Van Hilten M and Kulikov A (2014). Towards the world we want. *Bull. WHO*, 92: 623-623.
- Dewan SMR, Amin MN, Adnan T, Uddin SN, Shahid-Ud-Daula AFM, Sarwar G and Hossain MS (2013). Investigation of analgesic potential and *in vitro* antioxidant activity of two plants of Asteraceae family growing in Bangladesh. *J. Pharm. Res.*, 6(6): 599-603.
- Moreno-Peña DP, Oranday-Cardenas, M A, Cordero-Pérez P (2016). Actividad antihipercolesterolemica. En Rivas-Morales, C., Oranday-Cardenas, M.A., & Verde-Star, M.J. (Eds.). *Investigación en plantas de importancia médica*. Barcelona, España: Omnia Science. 129-160. Capítulo 5 DOI: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.323>
- Escobedo de la Peña J, Escamilla Cejudo JA and Santos-Burgoa C (1994). Colesterol sérico y diabetes mellitus: principales factores de riesgo independientes en la mortalidad por cardiopatía isquémica en México. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 64(2): 189-95.
- Escandón S, González M, Bye R, Linares E, Navarrete A and Mata R (2012). α -Glucosidase inhibitors from *Brickellia cavayensis*. *J. Nat. Prod.*, 75(5): 968-974.

- Hannan PA, Khan JA, Ullah I and Ullah S (2016). Synergistic combinatorial antihyperlipidemic study of selected natural antioxidants; modulatory effects on lipid profile and endogenous antioxidants. *Lipids Health Dis.*, 15(1): 151.
- Hong T, Zhao J, Dong M, Meng Y, Mu J and Yang Z (2012). Composition and bioactivity of polysaccharides from *Imula britannica* flower. *Int. J. Biol. Macromol.*, 51(4): 550-554.
- Ibrahim AY, Hendawy SF, Elsayed AA and Omer EA (2016). Evaluation of hypolipidemic *Marrubium vulgare* effect in Triton WR-1339-induced hyperlipidemia in mice. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 9(5): 453-459.
- Kenny O, Smyth TJ, Walsh D, Kelleher CT and Hewage CM and Brunton NP (2014). Investigating the potential of under-utilised plants from the Asteraceae family as a source of natural antimicrobial and antioxidant extracts. *Food Chem.*, 161: 79-86.
- Kopelman PG (2000). Obesity as a medical problem. *Nature*, 404(6778): 635-643.
- Lara A, Rosas M, Pastelin G, Aguilar C, Attie F and Velázquez Monroy Ó (2004). Hipercolesterolemia e hipertensión arterial en México: Consolidación urbana actual con obesidad, diabetes y tabaquismo. *Arch. Cardiol. Méx.*, 74(3): 220-228.
- Mäkinen K, Jitsaardkul S, Tachasamran P, Sakai N, Puranachoti S, Nirojsinlapachai N and Adisakwattana S (2013). Cultivar variations in antioxidant and antihyperlipidemic properties of pomelo pulp (*Citrus grandis* [L.] Osbeck) in Thailand. *Food chem.*, 139 (1): 735-743.
- Palacios F, Déciga M and Mata R (2008). Antinociceptive, hypoglycemic and spasmolytic effects of *Brickellia veronicifolia*. *J. Ethnopharmacol.*, 118(3): 448-454.
- Perez GRM, Cervantes CH, Zavala SMA, Sanchez AJ, Perez GS and Perez GC (2000). Isolation and hypoglycemic activity of 5, 7, 3'-trihydroxy-3, 6, 4'-trimethoxyflavone from *Brickellia veronicaefolia*. *Phytomedicine*, 7(1): 25-29.
- Sahebkar A (2015). Dual effect of curcumin in preventing atherosclerosis: the potential role of pro-oxidant-antioxidant mechanisms. *Nat. Prod. Res.*, 29(6): 491-492.
- Schurr PE, Schultz JR and Parkinson TM (1972). Triton-induced hyperlipidemia in rats as an animal model for screening hypolipidemic drugs. *Lipids*, 7(1): 68-74.
- Syed SN, Rizvi W, Kumar A, Khan AA, Moin S and Khan PA (2014). Study to evaluate the antioxidant and hepatoprotective activities of roots extracts of *Doronicum hookeri* in CCl₄ treated rats. *European. J. Med Plants*, 4(6): 675.
- Tiwari V and Khokhar M (2014). Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance. *Eur. J. Pharmacol.*, 741: 156-170.
- Teugwa CM, Mejiato PC, Zofou D, Tchinda BT and Boyom FF (2013). Antioxidant and antidiabetic profiles of two African medicinal plants: *Picralima nitida* (Apocynaceae) and *Sonchus oleraceus* (Asteraceae). *BMC Complement Altern. Med.*, 13(1): 1.
- Unzueta A, Escobedo J, Torres-y Gutiérrez Rubio A, Unzueta A, Ordoñez G, Pérez P and Hernández-Hernández H (2000). Risk factors related to the occurrence of silent myocardial ischemia in Mexicans. *Clin. Cardio.*, 23(4): 248-52.
- Verde MJ, García S and Rivas C (2016). Metodología científica para el estudio de plantas medicinales. En Rivas-Morales, C., Oranday-Cardenas, MA and Verde-Star MJ (Eds.). Investigación en plantas de importancia médica. *Barcelona España Omnia Science*, 16: 26-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.313>
- Villaseñor JL (2004). Los géneros de plantas vasculares de la flora de México., Boletín de la sociedad Botánica de México, 75: 105-135.
- Weber C and Noels H (2011). Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature Med.*, 17: 1410-1422.
- Wider B, Pittler MH, Thompson Coon J and Ernst E (2013). Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.*, 28(3): CD003333.
- Wollenweber E, Dörr M, Beyer M and Schilling E (1996). External flavonoids of 12 species of North American Eupatorieae (Asteraceae). *Z Naturforsch C Journal*, 51(11-12): 893-896.

Plantas con actividad hipocolesterolémica estudiadas en México

DIANA PATRICIA MORENO-PEÑA^{1,2}, CATALINA RIVAS-MORALES¹, CATALINA LEOS-RIVAS¹,
LINDA ELSA MUÑOZ-ESPINOSA² Y PAULA CORDERO-PÉREZ^{2*}

¹Laboratorio de Química Analítica, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León; ²Unidad de Hígado, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, Nuevo León, N.L., México

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en México y en el mundo. Un factor desencadenante son los niveles altos de lípidos séricos. En México existe la tradición en el uso de plantas medicinales, pero pocas de ellas cuentan con estudios científicos. El objetivo fue realizar la búsqueda de plantas con actividad hipocolesterolémica estudiadas en México. En esta revisión se encontraron 11 plantas: *Cnidioscolus chayamansa*, *Eryngium heterophyllum*, *Guatteria gaumeri*, *Hypericum philonotis*, *Hypericum silenoides*, *Morinda citrifolia*, *Opuntia*, *Xoconostle*, *Persea americana*, *Psacalium decompositum*, *Raphanus sativus* L. var *niger* y *Tecoma stans*. Se describen los estudios realizados en México y en la literatura internacional.

Palabras clave: Plantas medicinales. Extractos vegetales. Hipocolesterolémicos. México.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death in México and in the world, and a risk factor is the high levels of serum lipids. In Mexico, there is a tradition in the use of medicinal plants, but few of them have scientific studies. The purpose of this work was to search for medicinal plants in Mexico that have been evaluated for their hypocholesterolemic effect. In this review we found 11 plants: *Cnidioscolus chayamansa*, *Eryngium heterophyllum*, *Guatteria gaumeri*, *Hypericum philonotis*, *Hypericum silenoides*, *Morinda citrifolia*, *Opuntia*, *Xoconostle*, *Persea americana*, *Psacalium decompositum*, *Raphanus sativus* L. var *niger* and *Tecoma stans*. Here we describe the studies conducted in Mexico and the international literature. (Evid Med Invest Salud. 2016;9:160-6)

Corresponding author: Paula Cordero-Pérez, paucordero@yahoo.com.mx

Key words: Plants. Medicinal. Plant extract. Anticholesterolémic agent. Mexico.

Correspondencia:

*Paula Cordero-Pérez
Avda. Gonzalitos, 235
Col. Mitras Centro
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
E-mail: paucordero@yahoo.com.mx

Recibido: 08-09-2016
Aceptado: 23-11-2016

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la obesidad en México ha presentado un aumento exponencial. Actualmente, el sobrepeso y la obesidad son considerados problemas de salud pública. De acuerdo con la encuesta nacional de salud ENSANUT 2012, siete de cada diez mexicanos presentan algún grado de obesidad¹. Es conocida la relación que existe entre la obesidad y los niveles altos de lípidos en sangre. Por lo tanto, la obesidad es considerada uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, tales como enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de muerte en México y en el mundo^{2,3}.

La Organización Mundial de la salud realizó un estudio para conocer el índice de pacientes diagnosticados con hipercolesterolemia y tratamiento adecuado para su control, el cual reveló que, a pesar de existir diversas alternativas de tratamiento para el control de las hiperlipidemias, la mayoría de los pacientes no reciben un tratamiento eficaz para lograr reducir los índices de colesterol sanguíneo⁴.

Gran parte de la población de los países en vías de desarrollo dependen de la medicina tradicional y de remedios a base de plantas para su atención primaria, por lo que en los últimos 20 años el interés por el uso de terapias alternativas naturales se ha incrementado en los países industrializados⁵. En México, gran parte de la población utiliza remedios herbales como tratamiento para sus enfermedades. Sin embargo, existen pocas evidencias científicas que fundamenten estos efectos terapéuticos, y solo un pequeño porcentaje de las plantas empleadas en la cultura popular han sido estudiadas científicamente⁶.

El objetivo de este trabajo fue realizar una búsqueda de plantas medicinales utilizadas en México con reporte de evidencia de actividad hipocolesterolémica tanto en estudios clínicos como en modelos animales (Tabla 1).

MÉTODOS

En esta revisión bibliográfica se incluyeron artículos de revistas indexadas y no indexadas. Los artículos indexados se obtuvieron mediante la búsqueda a través de PubMed, ScienceDirect y SciFinder. Se utilizaron

los términos de búsqueda: «Plantas mexicanas y colesterol», «Plantas hipocolesterolémicas y México», «Plantas mexicanas hipolipemiantes» y «Plantas hipolipemiantes y México».

RESULTADOS

En el presente estudio se encontraron 11 plantas con actividad hipocolesterolémica que se han evaluado en México, con mayor proporción en modelos animales con hipercolesterolemia inducida, así como en estudios con pacientes sanos y con dislipidemias. De las plantas en estudio se describen los resultados obtenidos por grupos de investigación realizados en México y por grupos internacionales.

Cnidoscolus chayamansa

Planta perteneciente a la familia *Euphorbiaceae*, comúnmente conocida como «chaya» y ampliamente utilizada como planta medicinal en México⁷. Fue estudiada por Miranda, et al.⁸ y el extracto acuoso presentó propiedades hipocolesterolémicas al reducir el colesterol sérico total en un modelo *in vivo* de ratones Balb/c con hipercolesterolemia inducida mediante dieta suplementada con colesterol. La reducción del colesterol fue significativa a dosis de 50 y 100 mg/kg, con una reducción del 27.9 y el 31.1%, respectivamente. Se evaluó sobre la línea celular VERO el efecto en la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa y se utilizó como control positivo pravastatina. Las diferentes dosis de *C. chayamansa* no presentaron efecto inhibitorio de la enzima limitante en la síntesis del colesterol, por lo que se sugiere que el efecto hipocolesterolémico pudiera deberse a otro mecanismo⁸.

El análisis fitoquímico realizado a esta planta reveló la presencia de alcaloides, compuestos a los que se pudiera atribuir el efecto hipocolesterolémico. Existen reportes previos del potencial antioxidante de esta planta⁹ y de la actividad hepatoprotectora del extracto acuoso de su raíz, el cual se evaluó en un modelo *in vivo* de daño hepático inducido por tetracloruro de carbono¹⁰, y el extracto etanólico sobre un modelo inducido por rifampicina e isoniazida¹¹.

Otras actividades biológicas reportadas de esta planta son actividad antidiabética y antimutagénica, atribuidas a su extracto metanólico¹², y actividad antitumoral

Tabla 1. Actividad hipolipidémica de plantas estudiadas en México

Nombre y familia de la planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados	Referencia
<i>Cnidoscolus chayamansa</i> (Euphorbiaceae)	Extracto acuoso 50 y 100 mg/kg	Ratones Balb/c	Lípidos séricos: CT ↓	Miranda, et al. ⁹
<i>Eryngium heterophyllum</i> (Asteraceae)	Extracto acuoso 100 mg/kg	Ratones Balb/c alimentados con una dieta hipercolesterolémica	Lípidos séricos: CT ↓	Miranda, et al. ¹⁷
<i>Guatteria gaumeri</i> (Annonaceae)	Extracto hidroalcohólico 25 ml cada 8 h	Perros	Lípidos séricos: CT ↓, LDL-C ↓, TG ↓	Lerdo de Tejada, et al. ^{18,20}
	Extracto hidroalcohólico 25 ml cada 8 h	Pacientes normocolesterolémicos e hipercolesterolémicos	Lípidos séricos: CT ↓	Resendiz y Lerdo de Tejada ²¹
	Extracto hidroalcohólico por 4 meses	Pacientes con hiperlipidemia II	Lípidos séricos: TG ↓, HDL-C ↑	Sánchez y Lerdo de Tejada ²²
	Compuesto α-asarona 80 mg/kg	Ratones hipercolesterolémicos	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓	Garduño et al., 1997
	Compuesto α-asarona	Ratas hipercolesterolémicas	Flujo biliar ↑ HMG-CoA ↓	Rodríguez-Pérez, et al. ²⁵
<i>Hypericum philonotis</i> (Hypericaceae)	Extracto hexánico	Ratas alimentadas con dieta de cafetería	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓, lipasa pancreática ↓	García, et al. ²⁸
<i>Hypericum silioides</i> (Hypericaceae)	Extracto acuoso 100 mg/kg	Ratas alimentadas con dieta de cafetería	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓, HDL-C ↑	García, et al. ³¹
<i>Morinda citrifolia</i> (Rubiaceae)	Aceite de semillas del fruto	Ratones hiperlipidémicos y normolipidémicos	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓	Pazos, et al. ³⁶
<i>Opuntia xocconostle</i> (Cactaceae)	Cáscaras en la dieta	Pacientes sanos	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓	Pimentía, et al. ⁴¹
	Extracto metanólico	Ratones con dieta hipercolesterolémica	Lípidos séricos: CT ↓, LDL-C ↓, HDL-C ↑	Mandukhai, et al. ³⁷
<i>Persea americana</i> (Lauraceae)	Fruto, 30 cc por día	Pacientes con dislipidemias	Lípidos séricos: LDL-C ↓, TG ↓, VLDL-C ↓, HDL-C ↑	Estar, Soratys y Coromoto, 2009
	Extracto metanólico 300 mg/kg	Ratas hipercolesterolémicas	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓	Asaolu, et al. ⁴⁸
	Harina de semilla 125 mg/kg	Ratones hipocolesterolémicos	Lípidos séricos: CT ↓, LDL-C ↓	Pahua, et al. ⁴⁷
	Pasta del fruto en la dieta 2 mg/kg	Ratas alimentadas con dieta hipercolesterolémica	Lípidos séricos: TG ↓ Peroxidación lipídica ↓	Pahua, et al. ⁴⁶
	Fracción de fructooligosacáridos	Ratas obesas alimentadas con fructosa	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓	Merino, et al. ⁵⁵
<i>Raphanus sativus</i> L. var <i>niger</i> (Brassicaceae)	Jugo del fruto a diferente dilución	Ratas alimentadas con una dieta litogénica	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓	Castro, et al. ⁴¹
<i>Tecoma stans</i> (Bignoniaceae)	Extracto acuoso 500 mg/kg	Ratas tratadas con estreptozotocina	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓	Aguilar, et al. ⁵⁷
	Extracto hidroalcohólico 250 mg/kg	Ratas inducidas con TRITON- WR 1339	Lípidos séricos: CT ↓, TG ↓	

↑: aumento; ↓: disminución.

CT: colesterol total; TG: triglicéridos; LT: lípidos totales; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa; LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad.

en ratones con linfoma ascítico de Dalton¹⁹. García, et al.¹⁴ reportaron que el extracto etanólico posee propiedades cardioprotectoras sobre un modelo animal de

isquemia-reperfusión en rata, y propiedades antiinflamatorias del extracto de acetato de etilo en edema agudo inducido por carragenina en ratón.

Eryngium heterophyllum

Planta perteneciente a la familia *Umbelliferae*, comúnmente conocida como «hierba del sapo», originaria de México, que se localiza principalmente en regiones de clima seco, semiseco y templado. Tiene un amplio uso en la medicina tradicional para tratar problemas renales, biliares, hepáticos y dolores de estómago¹⁵.

Navarrete, et al.¹⁶ estudiaron el efecto del extracto acuoso en ratas y reportaron que reducía los niveles de colesterol total en sangre. Posteriormente se evaluó el efecto del extracto acuoso en ratones Balb/c alimentados con una dieta hipercolesterolémica, a los que se administraron 100 mg/kg de dicho extracto, observando una reducción del colesterol total en un 9% respecto al control positivo¹⁷.

Guatteria gaumeri

Planta perteneciente a la familia de las anonáceas, comúnmente conocida como «yamel». Se localiza en Yucatán¹⁸. Lerdo de Tejada, et al.^{19,20} utilizaron perros para estudiar la actividad biológica del extracto hidroalcohólico de su corteza, el cual disminuyó significativamente los triglicéridos y la glucosa. Posteriormente se evaluó su efecto en grupos de pacientes normocolesterolémicos e hipercolesterolémicos, los cuales recibieron 0.25 ml del extracto tres veces al día y presentaron una disminución del 14.9 y del 17.9% en los niveles de colesterol en los grupos tratados, respectivamente²¹. En un estudio realizado en pacientes con hiperlipidemia tipo II B, el extracto hidroalcohólico disminuyó los triglicéridos en sangre y después de 4 meses de tratamiento también los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL)²². Se aisló e identificó el compuesto 2,4,5 trimetoxi-1-propilbenceno, denominado α -asarona, causante de la actividad hipocolesterolémica²³. Posteriormente se evaluó la actividad de este compuesto a una dosis de 80 mg/kg en ratones, el cual disminuyó en un 49.6 y un 83.7% los niveles de colesterol y de triglicéridos, respectivamente. A dosis de 40 mg/kg bajó el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un 50.6%, y a dosis de 80 mg/kg en un 65.9%²⁴. Rodríguez-Páez, et al.²⁵ demostraron que la α -asarona es un inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa. En este mismo estudio²⁵ realizado en ratas hipercolesterolémicas se determinó que la α -asarona aumenta el flujo biliar y disminuye el índice de saturación biliar de

colesterol, por lo que se sugiere que estos podrían ser los mecanismos de su efecto hipocolesterolémico.

Hypericum philonotis

Planta que pertenece a la familia *Clusiaceae*²⁶, comúnmente conocida como «vinagrillo», localizada en el centro y el sur de México²⁷. Los primeros reportes de su actividad los realizaron García de la Cruz, et al.²⁸, quienes demostraron su efecto hipolipemiante en ratas obesas alimentadas con una dieta de cafetería, a las que se administraron 100 mg/kg de extracto acuoso. Determinaron también que actuaba como un reductor del peso cuando se administraba este mismo extracto a dosis de 30 y 100 mg. El extracto metanólico redujo los índices de glucosa entre un 48 y un 58%.

Hypericum silenoides

Planta perteneciente a la familia *Clusiaceae*, comúnmente conocida como «tanchalagua», ampliamente utilizada en la medicina tradicional mexicana como agente reductor del peso^{29,30}. Fue estudiada por García de la Cruz, et al.²⁸, quienes obtuvieron cuatro extractos: acuoso, metanólico, hexánico y con diclorometano. El extracto acuoso mostró ser el más activo al reducir los niveles de colesterol y triglicéridos, además de reducir la glucosa en sangre y el peso corporal en ratas obesas. Este extracto fue analizado por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), presentando picos característicos para ácido clorogénico, quercetina e hiperforina²⁸. Posteriormente se analizó el aceite esencial de la parte aérea de la planta y se encontró que los principales componentes volátiles fueron n-nonano, α -pineno y n-decanal³¹.

Morinda citrifolia

Planta perteneciente a la familia *Rubiaceae*, conocida popularmente como «noni», es un arbusto de hoja perenne cuyo fruto maduro tiene un fuerte olor y sabor a ácido butírico³². En la medicina tradicional se ha hecho uso medicinal de diversas de sus partes (hojas, corteza y raíces)³³. Se ha atribuido actividad antioxidante a diversos fermentos del jugo del fruto, en los que se aislaron compuestos antioxidantes fenólicos como isoscopoletina, aesculetina y quercetina³⁴. Se le han atribuido diversas actividades farmacológicas, como antiinflamatorio, quimiopreventivo, analgésico e hipoglucémico^{35,36}. Mandukhail, et al.³⁷ estudiaron el efecto antihiperlipidémico de los extractos hidroalcohólicos de hoja y raíz en un

modelo animal de ratas inducidas con una dieta hipercolesterolémica y con TRITON WR-1339. En ambos modelos animales se encontró que los extractos disminuían el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol LDL. Por otra parte, Pazos, et al.³⁶ evaluaron el aceite de las semillas del fruto en ratones normolipidémicos e hiperlipidémicos, el cual mostró una reducción significativa del colesterol total en ambos grupos.

Opuntia xocconostle

Planta perteneciente a la familia *Cactaceae*, comúnmente conocida como «tuna ácida», es el fruto de algunas especies del género *Opuntia*³⁹. Posee potencial antioxidante. En su pulpa se han identificado un alto porcentaje de fibra soluble y compuestos como el ácido ascórbico; en sus semillas se han encontrado compuestos fenólicos, flavonoides y tocoferoles⁴⁰. Pimienta, et al.⁴¹ estudiaron el efecto del consumo de la cáscara de *O. xocconostle* en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. En el grupo de pacientes sanos logró disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos, pero incrementaron los niveles de glucosa; por el contrario, en el grupo de sujetos con diabetes tipo 2 se redujo el nivel de glucosa en sangre de manera significativa. Osorio, et al.⁴² analizaron el extracto metanólico de las semillas de *O. xocconostle* en ratones alimentados con una dieta hipercolesterolémica, en los cuales logró reducir el colesterol total y el colesterol LDL, y aumentar el colesterol HDL.

Persea americana

Planta de la familia de las lauráceas, comúnmente conocida como «aguacate», «avocado» o «palta», que se encuentra distribuida en México, Guatemala y El Salvador⁴³. Se ha determinado que su semilla, su piel y su pulpa poseen una gran capacidad antioxidante⁴⁴. Anderson, et al.⁴⁵ estudiaron el efecto del consumo de aguacate sobre el perfil lipídico de adultos con dislipidemia, encontrando que al consumir 30 cc de aguacate diariamente durante 30 días los sujetos reducían sus triglicéridos en un 10.3% y aumentaban el colesterol HDL en un 6.3%. Posteriormente, el grupo de Asaolu⁴⁶ analizó el efecto del extracto metanólico de las semillas en ratas hipercolesterolémicas, encontrando que el extracto producía una disminución significativa en los niveles de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como un incremento del colesterol HDL,

mostrando un efecto dependiente de la dosis con mayor efecto a la dosis de 300 mg/kg. Pádua, et al.⁴⁷ estudiaron el efecto de la harina de semillas de aguacate en un modelo de ratón hipercolesterolémico, obteniendo que la dosis de 125 mg/kg redujo de manera significativa el colesterol total y el colesterol LDL. Además, determinaron la cantidad de fibra dietética presente en la harina, encontrando que posee un alto porcentaje de esta (34.8%). Se obtuvo también su extracto metanólico, el cual demostró tener una gran capacidad antioxidante. Este mismo grupo de trabajo⁴⁸ evaluó el efecto de una pasta de aguacate baja en calorías en ratas alimentadas con una dieta hipercolesterolémica alta en fructosa, encontrando que al suplementar la dieta con 2 mg/kg al día previene el incremento del peso corporal, disminuye los niveles de triglicéridos y produce un aumento de la sensibilidad a la insulina y una disminución en la peroxidación lipídica.

Psacalium decompositum

Planta de la familia *Asteraceae*, conocida popularmente como «matariqui», originaria de México y empleada en la medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes⁴⁹; su raíz es empleada por los tarahumaras para el tratamiento del reumatismo⁵⁰. Existen numerosos reportes de su actividad hipoglucémica en diferentes modelos animales. Alarcón, et al.⁵¹ determinaron su actividad hipoglucémica en conejos sanos. Posteriormente, el grupo de trabajo de Inman, et al.⁵² evaluó el extracto acuoso de la raíz de *P. decompositum* en un modelo animal de ratón con diabetes tipo 2, y aisló, mediante un ensayo biodirigido, sesquiterpenos implicados en dicha actividad. Un año después, nuevamente el grupo de Alarcón⁵³ logró demostrar que el extracto acuoso de *P. decompositum* reducía los niveles de glucosa en sangre en ratones sanos y con diabetes inducida por aloxano. También existen reportes de su actividad antiinflamatoria⁵⁴. Sin embargo, fueron Merino, et al.⁵⁵ quienes analizaron su efecto hipolipemiante. Aislaron la fracción de fructooligosacáridos (FOS) a partir del extracto de raíz y se administró a ratas obesas alimentadas con fructosa, teniendo como resultado que la fracción FOS reducía significativamente los niveles de colesterol y triglicéridos en el modelo animal.

Raphanus sativus L. var niger

Planta de la familia de las crucíferas, comúnmente conocida como «rábano negro»⁵⁶. Se ha utilizado en

México en la medicina tradicional para el tratamiento de los cálculos biliares⁵⁷. El jugo de esta planta ha demostrado potencial antioxidante al disminuir la actividad de la enzima glutatión peroxidasa y catalasa cuando se ha administrado a ratas hiperlipidémicas⁵⁸. También se ha reportado la actividad antioxidante de esta planta^{59,60}. Castro, et al.⁶¹ reportaron que el jugo obtenido del rábano negro posee propiedades hipolipidémicas al disminuir los niveles de colesterol y de triglicéridos cuando se administró a diferentes concentraciones a ratas alimentadas con una dieta lipogénica, obteniendo un efecto dosis-respuesta.

Tecoma stans

Planta de la familia *Bignoniaceae*, comúnmente conocida como «tronadora» o «campana amarilla», originaria de México, con extensión en casi toda la República, llegando a encontrarse en la región sur de Florida y en Centroamérica⁶². Es utilizada por la población para tratar la diabetes y problemas urinarios⁶³⁻⁶⁵. Su efecto hipoglucémico ha sido estudiado a lo largo de los años, avalando su uso en la medicina tradicional⁶⁶. Aguilar, et al.⁶⁷ estudiaron el efecto hipoglucémico del extracto acuoso de *T. stans* (500 mg/kg), encontrando que también mostraba actividad sobre los lípidos séricos al reducir los niveles de colesterol total y de triglicéridos en ratas tratadas con estreptozotocina. Posteriormente, en un estudio realizado en la India por Giri, et al.⁶⁸, se evaluó el efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores en ratas con hipercolesterolemia aguda inducida por TRITON WR1339 y crónica mediante dieta hipercolesterolémica. Se utilizaron dosis de 125 y 250 mg/kg, las cuales redujeron los niveles de colesterol en un 19.28 y un 31.98%, y los de triglicéridos en un 17.06 y un 41.46%, respectivamente.

CONCLUSIONES

La presente revisión muestra un escaso número de plantas con actividad hipocolesterolémica estudiadas en México. En la mayoría de los estudios fueron evaluadas en modelos *in vivo*, sobre ratas o ratones alimentados con una dieta aterogénica o alta en grasas. Este es el modelo animal más utilizado, y por tal motivo es de gran importancia realizar una mayor cantidad de estudios científicos que validen el consumo de las plantas de la medicina tradicional mexicana, para tratar o controlar la hipercolesterolemia como problema de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- Romero-Martínez M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012: diseño y cobertura. *Salud Pública de México*. 2013;55:S322-40.
- INEGI. 2013. (Consultado el 27/4/2016.) Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisep/Default.aspx?w=mdemo107&a=est&c=>
- OMS. Las 10 principales causas de defunción. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>
- Roth GA, et al. High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. *Bull WHO*. 2011;89:92-101.
- Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editores. *Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects*. CRC Press; 2011.
- García-Alvarado J, Santos M, Verde-Star J, Heredia NL. Traditional uses and scientific knowledge of medicinal plants from Mexico and Central America. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*. 2001;3:57-89.
- Rosa-Ibarra J, Molina-Cruz A. The ethnobotany of chayote (*Cucurbita pepo* ssp. *conditifolia* Breckon): a nutritious maya vegetable. *Economic Botany*. 2002;56:390-85.
- Miranda-Velasquez L, et al. Hypocholesterolemic activity from the leaf extracts of *Cucurbita pepo* ssp. *conditifolia*. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2010; 65:392-5.
- Kuri JO, Kosuru HB. Antioxidant capacity and phenolic content in leaf extracts of tree spinach (*Cucurbita pepo* ssp. *conditifolia*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004;52:117-21.
- Jiménez FO, Babalola SA, Yakubu MT. Assessment of the antioxidant potential of *Cucurbita pepo* ssp. *conditifolia*. *Pharmaceutical Biology*. 2009;47:903-9.
- Pillai KK, et al. Hepatoprotective activity of *Cucurbita pepo* ssp. *conditifolia* against rifampicin and isoniazid induced toxicity in wistar rats. *Res J Pharma Bio Chem Sci*. 2012;3:377-85.
- Lozano-Pérez G, et al. Antioxidant, antitumor, and antidiabetic activities of edible leaves from *Cucurbita pepo* ssp. *conditifolia*. *Journal of Food Science*. 2010;73:H68-H72.
- Pillai KK, et al. Antitumor activity of ethanolic extract of *Cucurbita pepo* ssp. *conditifolia* against Dalton's ascitic lymphoma in mice. *Int J Pharmacy Pharmacological Sci*. 2012;4:647-52.
- García-Rodríguez RV, et al. *Cucurbita pepo* ssp. *conditifolia* McVaugh, an important antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective plant used in Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;151:397-43.
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana. Hierba del sapo. Disponible en: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/nosografia.php?w=3&a=6&d=7986>
- Navarrete A, et al. On the hypocholesterolemic effect of *Eryngium heterophyllum*. *Fitoterapia*. 1990;61:182-4.
- Miranda L, et al. Actividad hipocolesterolémica de extractos de *Eryngium heterophyllum*. *Revista de Salud Pública y Nutrición*. Edición especial. 2006;9.
- Martínez M. Las plantas medicinales de México. México: Botas; 1992. 656 p.
- Lerdo de Tejada A, Sánchez Resendiz J, González Vite J, Tinoco A, Guzmán R. Efecto de *Guatteria guatemalensis* sobre los triglicéridos séricos del perro. *Medicina Tradicional*. 1980;3:24-5.
- Lerdo de Tejada A, Sánchez Resendiz J, Fuentes Juárez J, Lerdo de Tejada E, González Vite J. Modificación de la glucemia en perros con *Guatteria guatemalensis*. *Medicina Tradicional*. 1980;3:26-7.
- Sánchez Resendiz J, Lerdo de Tejada A. Cholesterol-lowering effect of *Guatteria guatemalensis* (preliminary report). *Journal of Ethnopharmacology*. 1982;6:239-42.
- Sánchez Resendiz J, Lerdo de Tejada A. Acción hipolipémica de *Guatteria guatemalensis* en un paciente con hiperlipidemia tipo II. *Medicina Tradicional*. 1980;3:22-4.
- Enríquez RG, Chávez MA, Jauregui F. Propenylbenzenes from *Guatteria guatemalensis*. *Phytochemistry*. 1980;19:2024-5.
- Gardano L, et al. Hypolipidemic activity of α -asarone in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 1997;55:161-3.
- Rodríguez-Pérez L, et al. α -asarone inhibits HMG-CoA reductase, lowers serum LDL-cholesterol levels and reduces biliary CSI in hypercholesterolemic rats. *Phytomedicine*. 2003;10:397-404.
- Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Biología. Colecciones Biológicas. *Hypericum philenotis*. Disponible en: <http://unibio.unam.mx/collections/specimens/urn:lsid:ib.unam.mx:10.31017>
- Rodríguez Jiménez L, Socorro L, Espinosa Garduño J. Listado florístico del Estado de Michoacán sección V (Angiospermas: Najadaceae-Zygophyllaceae). No. R/181.9724. R/1/15. 1996.
- García de la Cruz L, et al. *Hypericum silvestre* Juss. and *Hypericum philenotis* Cham. & Schlecht. extracts: in-vivo hypolipidemic and weight-reducing effects in obese rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;65:591-603.
- Arenas P, Morales S, Aguilar A. Etnobotánica urbana de los productos vegetales adelgazantes comercializados en México DF. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2012;11(5).

30. Del Socorro Saucedo-Tamayo M, Bañuelos-Flores N. Productos alternativos para tratar sobrepeso y obesidad mas expendidos en Hermosillo, Sonora. *BIOTECNIA*. 2014;16:8-14.
31. García de la Cruz L, et al. Essential oil composition of aerial parts of *Hypericum silesoides* Juss. and *Hypericum philenotis* Cham. & Schlecht growing in Central Mexico. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2013;16:458-60.
32. Chaz-Blanco Y, et al. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): a review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2006;19:645-54.
33. Basar S, et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit. *Phytotherapy Research*. 2010;24:38-42.
34. Liu CH, et al. Extraction and characterization of antioxidant compositions from fermented fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni). *Agricultural Sciences in China*. 2007;8:1494-501.
35. Akhisa T, et al. Anti-inflammatory and potential cancer chemopreventive constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni). *Journal of Natural Products*. 2007;70:754-7.
36. Kamiya K, et al. Chemical constituents of *Morinda citrifolia* roots exhibit hypoglycemic effects in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008;31:935-8.
37. Masdukhail SU, Aziz M, Gilani AH. Studies on antidiabetic effects of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit, leaves and root extracts. *Lipids Health Dis*. 2010;9:88.
38. Pazos DC, et al. Hypolipidemic effect of seed oil of noni (*Morinda citrifolia*). *Natural Product Communications*. 2011;6:1005-8.
39. CRUCEN, Gallegos Vázquez C, et al. Estado del conocimiento de las especies del nopal (*Opuntia* spp.) productores de xocoostles silvestres y cultivadas. México: Leisa Scheinvar, Instituto de Biología, UNAM; 2011.
40. Morales P, et al. Nutritional and antioxidant properties of pulp and seeds of two xocoostle cultivars (*Opuntia joconostle* FAC Weber ex Diguet and *Opuntia matudae* Scheinvar) of high consumption in Mexico. *Food Research International*. 2012;46:279-85.
41. Pimental-Barrios E, et al. Efecto de la ingestión del fruto de xocoostle (*Opuntia joconostle*) sobre la glucosa y lípidos séricos. *Agrociencia*. 2008;42:645-53.
42. Osorio-Esquivel O, et al. Antihyperlipidemic effect of methanolic extract from *Opuntia joconostle* seeds in mice fed a hypercholesterolemic diet. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2012;67:365-70.
43. Chee H, et al. Tracing the geographic origins of major avocado cultivars. *Journal of Heredity*. 2009;100:56-65.
44. Wang W, Bostic TR, Gu L. Antioxidant capacities, proanthocyanidins and pigments in avocados of different strains and cultivars. *Food Chemistry*. 2010;122:1193-8.
45. Anderson Vázquez Hazel E, et al. Efecto del consumo de aguacate (*Persea americana* Mill) sobre el perfil lipídico en adultos con dislipidemia. *Anales Venezolanos de Nutrición*. 2009;22(2).
46. Asaolu ME, et al. Hypolipemic effects of methanolic extract of *Persea americana* seeds in hypercholesterolemic rats. *J Med Medical Sciences*. 2010;1:126-9.
47. Páez-Ramos ME, et al. Hypolipidemic effect of avocado (*Persea americana* Mill) seed in a hypercholesterolemic mouse model. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2012;67:10-6.
48. Páez-Ramos ME, et al. Hypolipidemic effect of avocado (*Persea americana* Mill) seed in a hypercholesterolemic mouse model. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2012;67:10-6.
49. Natarajista. *Psacalum decompositum*. Disponible en: <http://corabio.inaturalist.org/taxa/156814-Psacalum-decompositum>
50. Mendoza M, Castro D, Mera L, Chávez E, Bye R. Plantas medicinales utilizadas por los rarámuri de la Sierra Tarahumera, Chihuahua, México: Publicación de Difusión Ním. 1, Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México; 2009. p. 19-20.
51. Alarcón-Aguilar FJ, et al. Effects of three Mexican medicinal plants (*Asteraceae*) on blood glucose levels in healthy mice and rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*. 1997;5:171-7.
52. Innan WD, et al. Antihyperglycemic sesquiterpenes from *Psacalum decompositum*. *Journal of Natural Products*. 1999;62:1088-92.
53. Alarcón-Aguilar FJ, et al. Hypoglycemic effect of extracts and fractions from *Psacalum decompositum* in healthy and alloxan-diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;72:21-7.
54. Jiménez-Estrada M, et al. Anti-inflammatory activity of cactol and cactolone sesquiterpenes isolated from *Psacalum decompositum*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;105:34-9.
55. Merino-Aguilar H, et al. Effect of fructooligosaccharides fraction from *Psacalum decompositum* on inflammation and dyslipidemia in rats with fructose-induced obesity. *Nutrients*. 2014;6:591-604.
56. Haslon PR, Webber DM, Barnes DM. Aqueous extract from Spanish black radish (*Raphanus sativus* L. var. niger) induces detoxification enzymes in the HepG2 human hepatoma cell line. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55:6439-46.
57. Castro-Torres IG, et al. *Raphanus sativus* L. var. niger as a source of phytochemicals for the prevention of cholesterol gallstones. *Phytotherapy Research*. 2014;28:167-71.
58. Sipos P, et al. Effects of black radish root (*Raphanus sativus* L. var. niger) on the colon mucosa in rats fed a fat rich diet. *Phytotherapy Research*. 2012;16:677-9.
59. Legasi A, et al. Antioxidant effect of squeezed juice from black radish (*Raphanus sativus* L. var. niger) in alimentary hyperlipidemia in rats. *Phytotherapy Research*. 2006;19:387-91.
60. Haslon PR, Barnes DM. Phytochemical composition and biological activity of 8 varieties of radish (*Raphanus sativus* L.) sprouts and mature taproots. *Journal of Food Science*. 2011;76:C183-92.
61. Castro-Torres IG, et al. Antithrombotic and hypolipidemic effects of *Raphanus sativus* L. var. niger on mice fed with a lithogenic diet. *BioMed Research International*. 2012.
62. Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Tecoma stans. Disponible en: http://www.corabio.gob.mx/conocimiento/info_especies/arboles/doctos/12-bigao8m.PDF
63. Lozoya J, Aguilar A, Camacho JR. Encuesta sobre el uso actual de plantas en la medicina tradicional mexicana. *Rev Méd IMSS*. 1987;25:283-91.
64. Morrow WW. A study of the hypoglycemic effect of some Mexican plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 1984;12:263-62.
65. Lozoya-Meckes M, Mellado-Campos V. Is the Tecoma stans infusion an antidiabetic remedy? *Journal of Ethnopharmacology*. 1985;14:1-9.
66. De la Paz Naranjo J, et al. Efecto hipoglucémico del extracto fluido de Tecoma stans Linn en roedores. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2003;32:0-0.
67. Aguilar-Santamaría L, et al. Antidiabetic activities of Tecoma stans (L.) Juss. ex Kunt. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;124:284-8.
68. Giri RK, Kanango SK, Tripathi NK. Lipid lowering activity of the hydroalcoholic extract of Tecoma stans L. flowers in hyperlipidemic models of wistar albino rats. *Der Pharm Lett*. 2012;4:1388-9.

ACTIVIDAD ANTIHIPERCOLESTEROLÉMICA

Diana Patricia Moreno-Peña¹, María Azucena
Oranday-Cárdenas¹, Paula Cordero-Pérez²

¹Laboratorio de Química Analítica, Facultad de Ciencias Biológicas,
Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

²Unidad de Hígado, Departamento de Medicina Interna del Hospital
Universitario «Dr. José Eleuterio González» de la Universidad Autónoma
de Nuevo León, México.

dpatricia.moreno@gmail.com, azucena.orandaycr@uanl.edu.mx,
paula.corderoprz@uanl.edu.mx

<http://dx.doi.org/10.3926/oms.323>

Moreno-Peña, D.P., Oranday-Cárdenas, M.A., & Cordero-Pérez, P. (2016).
Actividad antihipercolesterolemica. En Rivas-Morales, C., Oranday-Cárdenas, M.A., & Verde-Star, M.J. (Eds.). *Investigación en plantas de importancia médica*. Barcelona, España: OmniaScience. 129-160.